

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

762

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Roger BACHELLIER

Ancien Externe des Hôpitaux

Né le 1^{er} Mai 1911, à PARIS (Seine)

Injections intra-veineuses
continues d'urine au lapin

Etude de la toxicité
Essais d'application

Travail du Laboratoire de Pathologie Générale (Professeur BAUDOUIN)

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Roger BACHELLIER

Ancien Externe des Hôpitaux

Né le 1^{er} Mai 1911, à PARIS (Seine)

Injections intra-veineuses continues d'urine au lapin

Etude de la toxicité
Essais d'application

Travail du Laboratoire de Pathologie Générale (Professeur BAUDOUIN)

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1936

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Cardiologie clinique

Professeurs sans chaire

MM.

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 Robert DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 CHEVASSU.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL.
 LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 Maur. VILLARET.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBÉ.
 LEREBOULLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 SERGENT.
 BEZANCON.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et..... Pathologie médicale.
 BESANCON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK.....
 BRENTANO Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.

DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ Henri.. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL... Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT.	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) .	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIERS	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
VALLÉRY-RADOT (Pasteur).		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU	} Clinique obstétricale	
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT		
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé.....	Stomatologie.
RUPPE	Microbiologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND'MERE

A MON ONCLE E. GOURGUECHON

A MON FRERE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN
Professeur de Pathologie Médicale et Générale
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Qui a bien voulu m'inspirer ce travail, me guider dans son exécution et me faire le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN
Médecin de la Pitié

En reconnaissance du bienveillant intérêt qu'il n'a jamais cessé de me témoigner au cours de mes études médicales.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEWIN
Assistant du Laboratoire de Pathologie Générale

Qui, avec tant d'amabilité, m'a fait bénéficier de sa profonde connaissance de la physiologie.

En témoignage de ma vive gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR CARNOT.
M. LE PROFESSEUR GOSSET.

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BASSET.
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN.
M. LE DOCTEUR PRUVOST.
M. LE DOCTEUR TOURAINE.
M. LE PROFESSEUR BAUDOUIN.
M. LE DOCTEUR CLEISZ.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AZERAD
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AMELINE
Chirurgien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOULIN
Maire du V^e Arrondissement

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT LEVY

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES CONTINUES D'URINE AU LAPIN

INTRODUCTION

La récente mise en évidence de l'élimination rénale des hormones génitales et l'application de ces recherches au diagnostic biologique de la grossesse en même temps que l'emploi courant des animaux de laboratoire pour détecter et doser les hormones dans les urines a donné à la toxicité urinaire un nouvel intérêt.

L'étude de la toxicité des urines normales et pathologiques a fait l'objet de travaux nombreux à la fin du siècle dernier. En particulier BOUCHARD et ses élèves en ont fait une étude détaillée établissant les variations du pouvoir toxique — aussi bien pour les urines humaines qu'animales — dans les différentes conditions physiologiques et pathologiques. Leurs mesures ont été effectuées en pratiquant à des lapins des injections intra-veineuses d'urine de façon massive.

Il était intéressant de reprendre cette étude en utilisant la méthode des injections continues. C'est ce que nous avons fait dans la première partie de ce travail : nous avons mesuré par cette méthode la toxicité immédiate et éloignée des urines injectées en nature au lapin. Ces urines provenaient d'adultes sains.

Nous avons également étudié la toxicité de certains extraits urinaires tels qu'ils sont fréquemment prépa-

rés pour l'étude de l'élimination des hormones gonadotropes.

Dans la seconde partie, après un bref résumé des principales données actuelles sur les hormones sexuelles d'origine hypophysaire ou placentaire, nous avons exposé nos essais d'application des résultats précédemment acquis à quelques points en rapport avec la recherche et le dosage dans les urines des substances gonadotropes.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

De tout temps, on a considéré les urines comme toxiques. Hormis quelques travaux préliminaires de SÉGALAS et de VAUQUELIN en 1822, c'est à la suite de Claude BERNARD et de FRERICHs que médecins et physiologistes ont recherché les matières auxquelles les urines devaient leur toxicité. C'est donc tout d'abord à l'étude des substances toxiques urinaires et non à la toxicité de l'urine elle-même qu'on s'est attaché. C'est ainsi qu'on incrimina les matières colorantes, odorantes et volatiles, les matières minérales : la potasse en particulier. Ces substances, pour toxiques qu'elles soient, ne constituent qu'une part de la toxicité des urines.

G. POUCHET a extrait des urines normales des alcaloïdes chimiquement semblables aux alcaloïdes toxiques.

BOUCHARD en 1882 a extrait d'urines de malades des alcaloïdes avec lesquels il a pu produire expérimentalement des effets physiologiques (accélération du rythme cardiaque, dilatation pupillaire) rappelant ceux obtenus par l'atropine.

Mais c'est MURON qui, le premier, en 1868, recherche si l'urine est toxique par elle-même : il con-

clut à sa non toxicité après injections sous-cutanées.

Mais BOUCHARD reproche à cette voie d'injection la lenteur de l'absorption du produit injecté tandis que l'élimination en est rapide, de sorte qu'il est difficile d'apprécier avec exactitude la quantité de substance injectée contenue dans le sang au moment précis où l'on constate un phénomène. De plus, les troubles qu'entraîne l'injection peuvent être dans une certaine mesure masqués ou déformés par les troubles produits par l'injection elle-même : la voie sous-cutanée est en effet douloureuse, elle donne naissance à des réactions nerveuses et entraîne en particulier de l'albuminurie : c'est ainsi que l'albuminurie apparaît chez le lapin par injection sous-cutanée de 4 cc. d'eau. La voie intra-veineuse qui n'offre pas de difficultés techniques plus grandes que la voie sous-cutanée est moins douloureuse et plus rigoureuse : on sait exactement — quel que soit le moment où apparaît le premier phénomène toxique — la quantité de matière injectée.

Enfin, pour paradoxal que cela paraisse, cette voie intra-veineuse est plus inoffensive que la voie sous-cutanée : BOUCHARD a montré que 100 gr. d'un liquide qui, injecté par voie intra-veineuse, n'entraîne pas d'accident, donne lieu, si on l'injecte sous la peau, même si ce liquide a été purifié et porté à 100°, à des accidents septiques qui entraînent la mort de l'animal.

FELTZ et RITTER, en 1881, après injection intra-veineuse d'urines en nature, ont conclu à la toxicité des urines.

C'est à la même conclusion qu'arriva Bocci en 1882 après avoir injecté des urines en nature par voie sous-cutanée à des grenouilles ; mais il n'obtint pas de phénomènes toxiques identiques par injection d'urine chez des rats ou des cobayes.

En 1883, SCHIFFER prépare des extraits étherés d'urines et il tue ainsi des grenouilles par injection d'extrait correspondant à des quantités comprises entre 16 gr. et 25 gr., égales à 1.500 gr. pour le lapin : ces expériences ne montrent d'ailleurs que la toxicité d'un produit contenu dans l'urine sans prouver la toxicité de l'urine en nature.

Mais c'est à BOUCHARD et à ses élèves qu'on doit l'étude complète de la toxicité urinaire.

BOUCHARD reprend en effet systématiquement les expériences selon la méthode de FELTZ et RITTER, c'est-à-dire en injectant de l'urine normale et en nature par voie intra-veineuse.

Toutes ses expériences ont été faites sur le lapin. Il se trouvait amené ainsi, pour atteindre la dose toxique, à injecter des quantités importantes de liquide par rapport au poids de l'animal. En particulier, il y avait lieu de se demander si l'on pouvait introduire dans le sang la quantité très importante d'eau qui sert de véhicule aux matières solides de l'urine. Or, BOUCHARD a montré que l'eau distillée, à une température très notablement inférieure à celle du sang, ne commence à se montrer toxique que si l'on injecte plus de 90 cc. par kilogramme d'animal (soit pour 100 gr. de sang : 117 gr. d'eau). La mort arrive à partir de 122 cc. par kilogramme d'animal (soit pour 100 gr. de sang : 157 gr. d'eau). Ces expériences étant toujours faites au moyen d'injections très rapides.

Enfin, BOUCHARD, dans toutes ses expériences, a neutralisé les urines en y ajoutant du carbonate de soude bien que, dans une série d'expériences comparatives, les résultats se fussent montrés exactement identiques pour des urines neutralisées aussi bien que pour des urines acides (comme elles le sont normalement).

Le lapin a été choisi comme animal d'expérience pour la facilité avec laquelle on peut faire les injections dans la veine marginale postérieure du pavillon de l'oreille.

Les phénomènes toxiques constatés par BOUCHARD ont été les suivants :

Après injection de 10 à 15 cc. d'urines apparaît une contraction pupillaire qui s'accroît progressivement jusqu'à rendre la pupille punctiforme.

Peu après le début de l'injection, on constate une accélération du rythme des mouvements respiratoires tandis que diminue leur amplitude.

Puis l'animal s'affaiblit, ses mouvements se font indécis, ils deviennent pénibles. La somnolence apparaît.

La sécrétion urinaire est considérablement augmentée, les mictions sont très fréquentes. (Ces mictions ne sont pas uniquement en rapport avec la quantité de liquide injecté car la diurèse provoquée par l'injection d'une égale quantité d'eau distillée est de beaucoup inférieure.)

Il y a abaissement de la température ; abaissement beaucoup plus marqué que celui qu'entraîne toute injection intra-veineuse de liquide : « La quantité de calories perdues par l'animal est supérieure à celle qui est nécessaire pour élever à la température du sang la quantité de liquide injecté. C'est un abaissement thermique qui tient à une diminution de la calorification : la température du lapin tombe de 39° à 37°, à 32° ; l'hypothermie à elle seule pourrait, dans quelques cas, expliquer la mort. » (BOUCHARD).

On note encore la diminution des réflexes palpébraux et cornéens, souvent l'exophtalmie.

La mort survient sans convulsions ou avec des secousses musculaires modérées. La pupille reste con-

tractée après la mort, puis se dilate de nouveau dans quelques cas.

Si l'on injecte une quantité d'urine moindre, entraînant le coma, mais non la mort, le lapin reste en résolution musculaire, il est refroidi, la pupille est contractée, les mouvements respiratoires sont faibles et rapides, les mictions sont fréquentes ; les artères battent énergiquement.

Puis la torpeur s'atténue, la calorification remonte, la pupille se dilate. En une demi-heure, le retour à la santé est complet sans qu'apparaissent de phénomènes secondaires : il est rare en particulier de constater de l'albuminurie qui, dans les cas où elle existe, est légère et très passagère.

La quantité d'urines normales nécessaire pour produire l'intoxication oscille habituellement entre 30 et 60 cc. par kilogramme d'animal, 45 cc. en moyenne. Quant aux urines pathologiques, elles sont, selon les cas, plus ou moins toxiques que les urines normales. Elles provoquent souvent des signes d'intoxication autres que ceux qu'on observe avec les urines normales. La diminution de la toxicité urinaire est particulièrement remarquable chez certains albuminuriques.

On ne doit pas attribuer la mort à l'action mécanique de la masse d'urine injectée ou à la dilution du sang : on peut en effet doubler, presque tripler la masse sanguine sans inconvénient. On ne peut pas non plus rendre responsable de la mort l'hydratation générale du corps car si l'on réduit de moitié par l'évaporation la quantité d'urine, en éliminant seulement l'eau, la toxicité est deux fois plus forte. Le degré de concentration d'une urine normale en fait donc varier la toxicité : « Un individu sain oligurique est plus toxique que le polyurique pour une même quantité d'urine, ce qui prouve que l'urine ne

tue pas par l'eau, mais par les substances qui sont en dissolution dans l'eau. » (BOUCHARD).

BOUCHARD a nommé *urotoxie* l'unité de toxicité urinaire. Cette unité est égale à la dose d'urine nécessaire pour tuer 1 kilogramme d'animal (lapin). Cette unité mesurée par des expériences répétées à partir d'urines de 24 h. chez des individus sains éliminant en moyenne 1.200 cc. d'urines est égale à 40 cc.

A partir de cette unité, BOUCHARD a déterminé un coefficient urotoxique constitué par la quantité d'urotoxies que l'homme fabrique par kilogramme et par 24 heures. On détermine ce coefficient en divisant la quantité d'urotoxies produites par 24 heures par le poids de l'individu. Mesuré au cours de nombreuses expériences, le coefficient urotoxique s'est montré généralement égal à 0,460, variant dans des limites fort étroites, à l'état normal.

Enfin, BOUCHARD a montré l'influence qu'exercent sur la toxicité urinaire, diverses modifications physiologiques : la veille, le sommeil, l'alimentation, le travail musculaire.

En particulier, il a fait une étude comparative des urines du jour et des urines de la nuit : les urines du sommeil se montrent moins toxiques et plus convulsivantes que celles de la veille. Le minimum de toxicité correspond au moment où l'homme s'endort, le maximum au milieu de la période de veille. Enfin il est à remarquer que lorsqu'on réunit ces deux espèces d'urine, on obtient un mélange moins toxique que ne l'indiquait l'analyse : ces deux urines renferment donc vraisemblablement des substances antagonistes.

ROGER et CHARRIN ont étudié l'influence du régime sur la toxicité urinaire chez les animaux. Ils ont ainsi observé un affaiblissement du pouvoir toxique en soumettant les animaux au jeûne ou en les soumettant

à un régime lacté. Ces conclusions ont été confirmées en ce qui concerne le jeûne par AGELLO et BOLARO. Par contre, LAPICQUE et MARETTE ont constaté que si la toxicité urinaire était diminuée chez les animaux par une nourriture composée de riz et de lait, elle était au contraire augmentée notablement par le régime lacté absolu.

Un exercice musculaire modéré ne modifie pas la toxicité urinaire ou la diminue très légèrement d'après BOUCHARD. Poussé jusqu'à la fatigue, il peut entraîner une diminution immédiate de la toxicité urinaire pour amener les jours suivants une augmentation importante de cette toxicité (MARETTE).

Enfin, MOSSÉ et BARRAL ont établi que le pouvoir toxique de l'urine est bien moindre chez le vieillard que chez l'adulte. Au contraire, il est très élevé chez l'enfant. Pour R. DUBOIS, la toxicité urinaire serait fortement diminuée chez les animaux hibernants.

Les travaux de BOUCHARD, en précisant la dose mortelle de l'urine normale ont soulevé quelques objections : PAVESI a prétendu qu'il était impossible de trouver un chiffre fixe en injectant l'urine d'un même individu tant est variable la façon dont réagissent les animaux d'expérience. Il est à remarquer qu'à l'inverse de cet auteur, tous les expérimentateurs ont été frappés de la constance des résultats et de la précision fournie par la méthode des injections intra-veineuses.

MAIRET et BOSCH, tout en confirmant d'une façon générale les conclusions de BOUCHARD, ont obtenu des chiffres un peu différents. Comme l'ont fait remarquer ces auteurs, cela tient à ce qu'ils injectaient l'urine plus lentement que ne le faisait BOUCHARD.

Selon eux, en effet, il faudrait 67 cc. d'urines d'homme normal en moyenne pour tuer 1 kilogramme de lapin ; 100 cc. pour tuer 1 kilogramme de chien,

animal chez lequel les résultats seraient encore plus fixes et plus précis qu'ils ne le sont chez le lapin. Ces expérimentateurs ont également remarqué que lorsqu'ils injectaient des doses d'urines importantes, quoique un peu inférieures à la dose toxique, les animaux présentaient des troubles trophiques cutanés et finissaient par mourir. L'autopsie montrait alors l'existence de congestion viscérale et d'hémorragies de la pie-mère.

ROGER et CHARRIN, qui ont étudié les urines animales, ont constaté que leur toxicité est généralement beaucoup plus grande que chez l'homme : en effet, alors que l'urotoxie correspond à 40 cc. chez l'homme (coefficient urotoxique C. U.=0,460), l'urotoxie est de 28 cc. chez le cobaye (C. U.=5,663) ; de 15 cc. chez le lapin (C. U.=4,184) ; de 22 cc. chez le chien (C. U.=3,316).

Ce pouvoir toxique important des urines des animaux (tout particulièrement des herbivores) tient vraisemblablement à la quantité élevée de potasse que renferment ces urines.

Ces recherches, reprises par GUINARD, ont été confirmées. Toutefois, cet auteur obtient des résultats un peu différents. Les doses tolérées sont plus fortes, parce que, là encore, l'injection était faite à une vitesse moindre : 3 cc. par minute.

Quoiqu'il en soit, ces expériences ont montré, elles aussi, que la toxicité allait en augmentant des carnivores aux omnivores et de ceux-ci aux herbivores. Comme nous l'avons déjà vu, c'est à la quantité importante de sels de potasse éliminés chez ces derniers animaux qu'on semble devoir attribuer la forte toxicité des urines. Les sels potassiques constituent un des éléments les plus nocifs contenus dans les urines sans qu'on puisse toutefois les incriminer exclusive-

ment comme le faisaient FELTZ et RITTER pour expliquer l'action toxique des urines.

En effet, nombreux sont les éléments qui contribuent — de façon fort inégale d'ailleurs — à la toxicité urinaire. L'urée est peu toxique par elle-même, du moins à la dose qui se trouve en solution dans des urines normales. C'est à elle cependant qu'il faut rapporter la diurèse constatée au cours des injections d'urine car l'urine est un diurétique physiologique actif.

L'acide urique et la créatinine sont peu toxiques par eux-mêmes. Les matières odorantes n'offrent aucune toxicité : des urines injectées après élimination des matières odorantes par la chaleur conservent le même pouvoir toxique. L'action des matières colorantes dans la production de la toxicité urinaire est controversée. L'étude en est difficile car on ne peut décolorer les urines sans éliminer en même temps de nombreuses autres substances. Pour MARETTE, il n'y a aucun rapport entre la toxicité des urines et leur coloration. En réalité, comme l'a montré BOUCHARD, c'est l'ensemble des substances contenues dans l'urine qui agit. Cet auteur a séparé huit substances toxiques :

- une substance diurétique : l'urée ;
- une substance narcotique, de nature organique, alcool-soluble ;
- une substance sialogène, de nature organique, également alcool-soluble ;
- une substance minérale convulsivante : la potasse ;
- une substance organique convulsivante, insoluble dans l'alcool ;
- une substance myotique ;
- une substance hypothermisante, de nature organique, insoluble dans l'alcool ;

— une substance hyperthermisante, alcool-soluble.

Enfin, il a été prouvé qu'il n'existe aucune relation entre la toxicité de l'urine et sa densité, son acidité, sa teneur en urée ou en azote total.

Sans nous attacher à la recherche des produits toxiques urinaires, nous avons repris l'étude de la toxicité de l'urée en elle-même par injection continue. Nous avons étudié l'influence de la vitesse d'injection sur le pouvoir toxique. L'appareillage que nous avons utilisé permet en effet de modifier facilement les vitesses d'injection en obtenant toujours un débit très régulier. Il était probable que cette façon d'opérer permit de faire supporter aux animaux des quantités d'urines plus élevées que celles qui avaient été déterminées jusqu'ici par injection rapide.

En effet, comme nous l'avons déjà vu, alors que BOUCHARD obtenait pour une urotoxie le chiffre moyen de 40 cc., MAIRET et BOSC arrivaient à 67 cc. parce que leurs injections étaient poussées plus lentement.

De même, au cours de la mesure de la toxicité des urines animales, les quantités tolérées s'étaient montrées plus fortes à GUINARD qui injectait les urines au rythme de 3 cc. à la minute qu'à ROGER et CHARIN qui pratiquaient des injections bien plus rapides.

En outre, la méthode des injections continues permet de faire supporter des quantités bien supérieures aux doses habituelles de nombreux produits médicamenteux, comme cela a été démontré pour l'adrénaline en particulier, par MM. BAUDOUIN et LEWIN.

Il y avait donc une double raison : d'une part, la lenteur relative de l'injection ; d'autre part, l'injection continue par elle-même, pour que les quantités tolérées fussent de beaucoup plus importantes que celles obtenues par BOUCHARD. C'est ce que les expériences que nous avons faites ont confirmé.

CHAPITRE II

MESURE DE LA TOXICITE URINAIRE IMMEDIATE ET ELOIGNEE PAR INJECTIONS CONTINUES

TECHNIQUE

L'appareil que nous avons utilisé (appareil d'HENRY et JOUVELET) est essentiellement constitué par un tube de caoutchouc relié à l'une de ses extrémités à une burette graduée, à l'autre extrémité à l'aiguille d'injection, tandis que la partie intermédiaire vient décrire dans un plan horizontal une circonférence s'appliquant sur la paroi intérieure d'un cylindre creux. Un petit moteur électrique entraîne la rotation autour de l'axe du cylindre d'un galet occupant un rayon. Ce galet vient écraser le tube de caoutchouc contre la paroi du cylindre et repousse en avant de sa course, de façon continue, le liquide contenu dans le tube, tandis qu'il aspire le liquide qui reste à injecter. Le débit ainsi obtenu est très régulier pour une vitesse de rotation déterminée du poussoir. On fait très facilement varier le débit en modifiant — pour un tube de caoutchouc de même section — la vitesse de rotation du galet. Pour des débits très importants, il suffit de prendre de gros tubes de caoutchouc.

Après avoir versé le liquide à injecter — l'urine dans nos expériences — dans la burette, on amorce l'appareil pour vider le tube de l'air qu'il contient puis on ramène le niveau de l'urine dans la burette

au zéro. On commence alors l'injection en mettant le moteur en marche (on a dû tout d'abord déterminer expérimentalement la vitesse nécessaire au débit voulu). Au cours de l'injection il suffira de lire le chiffre de la burette pour connaître à tout moment la quantité exacte de liquide injecté.

Les urines utilisées au cours de ces expériences provenaient de sujets adultes sains, soumis à un régime alimentaire normal. Les urines de 24 heures étaient recueillies proprement et conservées à l'abri de la fermentation par l'adjonction de quelques cristaux de thymol. Filtrées au moment de l'expérience, les urines étaient injectées sans être neutralisées. Nos expériences ont été faites sur des lapins non à jeun et non anesthésiés.

Ces lapins ont été répartis en 3 groupes, selon la vitesse d'injection. Chaque groupe comprenait 4 lapins mâles — à l'exclusion du premier groupe qui était composé de 3 mâles et d'une femelle. — Le poids de ces animaux variait entre 1.700 et 2.950 gr.

Le premier groupe a été injecté à la vitesse de 30 cc. par kilogramme et par heure, le deuxième à la vitesse de 60 cc., le troisième à la vitesse de 100 cc.

Nous nous sommes bornés à ces vitesses : des vitesses plus lentes eussent prolongé démesurément le temps nécessaire à l'injection de quantités importantes d'urine ; à l'opposé, des vitesses plus rapides eussent fourni des résultats se rapprochant de ceux obtenus par injection massive.

Alors que dans 9 expériences nous avons injecté l'urine à la température du laboratoire, c'est-à-dire aux environs de 20°, dans 3 expériences nous avons maintenu pendant toute la durée de l'injection la température au voisinage de celle de l'animal (39°) ¹.

(1) Cet effet a été obtenu en plongeant le tube de caoutchouc dans de l'eau maintenue constamment à 39°.

Cela nous a permis d'étudier l'abaissement de température sans qu'une cause d'erreur soit due au refroidissement apporté par la quantité importante de liquide injecté à une température inférieure à celle du lapin.

Pour éviter également le refroidissement de l'animal, fixé sur l'abdomen par un appareil de contention en bois, nous l'avons recouvert d'une couche de coton cardé et nous avons, chez un animal témoin, immobilisé dans les mêmes conditions pendant un temps prolongé, suivi la chute thermique qui accompagnait cette immobilisation en hyperextension.

TOXICITE IMMEDIATE. DOSES MORTELLES

· RESULTATS

Voici le tableau qui résume nos expériences sur la toxicité :

N°	Poids du lapin (en gr.)	Dose injectée par kgr. et par H. (en cc.)	Quantité totale injectée jusqu'à la mort de l'animal (en cc.)	Dose mortelle par kgr. (en cc.)	Dose mortelle moyenne (en cc.)	Durée de l'expérience
1	2.950	30	490	166	134	5 h. 32'
2	1.740	30	216,5	124,5		4 h. 10'
3	1.770	30	181	102,5		3 h. 25'
4	2.600	30	370,5	143		4 h. 45'
5	1.970	61	440	223	185	3 h. 40'
6	1.640	61	257	156,7		2 h. 34'
7	2.630	60	367	139,5		2 h. 21'
8	1.770	60	392	221		3 h. 42'
9	1.875	100	184	97,5	130	59'
10	1.890	100	425	225		2 h. 15'
11	2.000	105	234,5	117,5		1 h. 7'
12	1.780	100	142	80		48'

Les détails de nos expériences sont donnés dans les comptes-rendus qui suivent :

LAPIN 1. — Mâle : 2.950 gr.

Vitesse d'injection : 30 cc. par heure et par kgr., quantité correspondant pour le poids du lapin à 88 cc. 5 à l'heure.

— La première miction apparaît 12 minutes après le début de l'injection (après injection de 17 cc. 7 d'urines). Des mictions très nombreuses se produisent au cours de l'injection. La quantité d'urines émises par le lapin n'a pas été mesurée.

— La contraction pupillaire nette après 1/2 heure d'injection s'accroît et la pupille devient punctiforme au bout de 3 heures.

— Les premières fibrillations musculaires apparaissent au bout de 1 h. 15 d'injection. Elles se font de plus en plus fréquentes à mesure que l'expérience se prolonge et s'accroissent pour donner lieu à des crises de soubresauts violents.

— L'exophtalmie précède la mort de quelques minutes.

— Il n'y a pas de diarrhée. On note une sialorrhée assez abondante.

— La mort survient au bout de 5 h. 32 d'injection correspondant à 490 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kgr. égale à 166 cc.

Autopsie. — Le cœur ne semble pas dilaté; il est légèrement flasque. Tous les autres appareils : reins, surrénales, poumons, appareil génital semblent normaux.

LAPIN 2. — Femelle : 1.740 gr.

— Vitesse d'injection : 30 cc. par kgr. et par heure, quantité correspondant pour le poids du lapin à 52 cc. 2 à l'heure.

— Les signes toxiques sont exactement les mêmes que ceux observés sur le lapin 1.

— La quantité d'urines émises n'a pas été mesurée.

— La mort survient au bout de 4 h. 10 d'injection correspondant à 216 cc. 5 d'urines injectées et à une dose mortelle par kgr. égale à 124 cc. 5.

Autopsie. — Cœur un peu dilaté et légèrement flasque. Les autres appareils sont normaux.

LAPIN 3. — Mâle : 1.770 gr.

— Vitesse d'injection : 30 cc. par kgr. et par heure, quantité correspondant pour le poids du lapin à 53 cc. à l'heure.

— Les phénomènes toxiques sont les mêmes que ceux observés sur le lapin 1.

— La quantité d'urines émises par le lapin est de 180 cc. Les urines émises au bout de 2 h. 10 d'injection présentent une réaction de Meyer fortement positive.

— La mort survient au bout de 3 h. 25 d'injection, correspondant à 181 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kgr. égale à 102 cc. 5.

Autopsie. — Non faite.

LAPIN 4. — Mâle : 2.600 gr.

— Vitesse d'injection : 30 cc. par kgr. et par heure, quantité correspondant pour le poids du lapin à 78 cc. à l'heure.

— Les urines sont maintenues pendant toute la durée de l'injection à une température comprise entre 37° et 39°.

— Les phénomènes toxiques sont les mêmes que ceux observés précédemment.

— La quantité d'urines émises par le lapin est de 320 cc.

— La mort survient au bout de 4 h. 45 d'injection,

correspondant à 370 cc. 5 d'urines injectées et à une dose mortelle par kgr. égale à 143 cc.

— L'abaissement de la température rectale se trouve résumée dans le tableau suivant :

Température :

Avant le début de l'injection	39°4
Au bout de 30' (39 cc.).....	38°6
— 1 h. (78 cc.).....	38°2
— 1 h. 30 (117 cc.).....	37°9
— 2 h. (156 cc.).....	37°5
— 2 h. 30 (195 cc.).....	37°4
— 3 h. (234 cc.).....	37°1
— 3 h. 30 (273 cc.).....	37°
— 4 h. (312 cc.).....	37°
— 4 h. 30 (351 cc.).....	36°9
Mort 4 h. 45 (370 cc. 5).....	36°6

Autopsie. — Non pratiquée.

LAPIN 5. — Mâle : 1.970 gr.

— Vitesse d'injection: 61 cc. par kg. et par heure ; quantité correspondant pour le poids du lapin à 120 cc. à l'heure.

— La première miction se produit au bout de 7 minutes d'injection (14 cc.). Les mictions se reproduisent très fréquentes pendant toute la durée de l'injection; la quantité d'urines émises par le lapin n'a pas été mesurée. Les urines présentent une réaction de Meyer positive pendant la seconde moitié de l'expérience.

— Sialorrhée abondante.

— La contraction pupillaire apparaît au bout de 65' d'injection (130 cc), s'accroît jusqu'à rendre la pupille punctiforme.

— Sans convulsions, la mort survient en 3 h. 40 d'injection, correspondant à 440 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kg. égale à 223 cc.

Autopsie. — Cœur : très dilaté, gorgé de sang, et flasque.

Les autres appareils ne montrent pas de lésions macroscopiques.

LAPIN 6. — Mâle : 1.640 gr.

— Vitesse d'injection : 61 cc. par kg. et par heure, quantité correspondant pour le poids du lapin à 100 cc. à l'heure.

— Le rythme respiratoire qui était de 110 par minute avant le début de l'injection passe à 124 au bout de 15' d'injection (25 cc.), il est à 140 au bout d'une heure d'injection (100 cc.), puis il demeure compris entre 120 et 140 depuis le début de la deuxième heure d'injection jusqu'à la mort.

— Des soubresauts musculaires apparaissent à partir de la douzième minute d'injection (20 cc.). Ils se répètent avec une fréquence et une durée variables jusqu'à la mort.

— Les mictions sont nombreuses (17 au total). La première se produisant seulement au bout de 23' d'injection (ces mictions ont donc lieu toutes les 7 minutes en moyenne).

A partir de la quatre-vingt-unième minute d'injection (134 cc.), les urines émises par le lapin sont rosées. Elles ne contiennent pas de globules rouges, mais donnent une réaction de Meyer très fortement positive témoignant de l'existence d'hémoglobinurie.

— La quantité d'urines émises par le lapin n'a pas été mesurée.

— La mort survient au bout de 2 h. 34 au milieu de phénomènes convulsifs. Il a été injecté au total 257 cc. d'urines, ce qui correspond à une dose mortelle par kg. égale à 156 cc. 7.

— Il est à remarquer que l'on n'a jamais noté de contraction pupillaire.

Autopsie. — Cœur : gonflé de sang et très flasque.

Les autres appareils semblent normaux.

LAPIN 7. — Mâle : 2.630 gr.

— Vitesse d'injection : 60 cc. par kg. et par heure ; quantité correspondant pour le poids du lapin à 158 cc. à l'heure.

— Les mictions sont très nombreuses. La quantité d'urines émises n'a pas été mesurée.

— On note une sialorrhée abondante.

— La pupille commence à se contracter au bout de 30' d'injection (79 cc.).

— Des convulsions apparaissent au bout de 2 h. 15 d'injection (355 cc.). Elles précèdent de peu la mort qui survient au bout de 2 h. 21 d'injection correspondant à 367 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kg. de 139 cc. 5.

Autopsie. — Cœur dilaté et assez flasque. Par ailleurs : rien à signaler.

LAPIN 8. — Mâle : 1.770 gr.

— Vitesse d'injection : 60 cc. par kg. et par heure ; quantité correspondant pour le poids du lapin à 106 cc. par heure.

— Les urines sont maintenues pendant toute la durée de l'injection à une température comprise entre 37° et 39°.

— La quantité d'urines émises par le lapin est de 350 cc.

— Sialorrhée très marquée dès le début de l'injection.

— La mort survient au bout de 3 h. 42 d'injection correspondant à 392 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kg. égale à 221 cc.

— L'abaissement de la température rectale du lapin se trouve résumée dans le tableau suivant :

Température :

Avant le début de l'injection	39°
Au bout de 30' (53 cc.)	38°
— 60' (106 cc.)	37°4
— 1 h. 30 (159 cc.)	37°1

—	2 h. (212 cc.)	36°4
—	2 h. 30 (265 cc.)	36°2
—	3 h. (318 cc.)	35°3
—	3 h. 30 (371 cc.)	35°1

Autopsie. — Non faite.

LAPIN 9. — Mâle : 1.875 gr.

— Vitesse d'injection : 100 cc. par kg. et par heure ; quantité correspondant pour le poids du lapin à 187 cc. à l'heure.

— La contraction pupillaire commence à être manifeste au bout de 9 minutes d'injection (28 cc.). Dès la seizième minute (50 cc.), la pupille est punctiforme.

— Les mictions sont très nombreuses. La quantité d'urines émises par le lapin n'a pas été mesurée.

— L'animal présente de la diarrhée — ainsi que de la sialorrhée. —

— Aux soubresauts musculaires irréguliers survenus pendant tout le cours de l'injection, font suite des convulsions violentes de la cinquante-troisième à la cinquante-sixième minute (164 cc.).

— Le réflexe cornéen est aboli à la cinquante-cinquième minute (168 cc.).

— La mort survient au bout de 59 minutes d'injection correspondant à 184 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kg. égale à 97 cc. 5.

Autopsie. — Cœur flasque, un peu dilaté.

Les autres appareils semblent normaux.

LAPIN 10. — Mâle : 1.890 gr.

— Vitesse d'injection : 100 cc. par kg. et par heure ; quantité correspondant pour le poids du lapin à 189 cc. par heure.

— Les phénomènes toxiques constatés sont toujours

les mêmes. La quantité d'urines émises par le lapin est de 190 cc.

— La température rectale qui, avant le début de l'injection, était de 37°8 tombe au bout de 45 minutes (136 cc.) à 35°4 ; au bout de 1 h. 30 (272 cc.) à 32°6. Les urines injectées n'avaient pas été, dans cette expérience, portées à la température de l'animal.

— Des prises de sang faites dans l'artère fémorale donnent les résultats suivants :

— Avant l'injection :

— Glycémie : 1 gr. 90 ;

— Indice réfractométrique : 55,5 (73 gr. 1 d'albumine pour 1.000).

— Au bout de 30' (94 cc. 5) :

— Glycémie : 1 gr. 83 ;

— Indice réfractométrique : 47,7 (56 gr. 2 d'albumine pour 1.000).

— Au bout de 1 h. 30 (283 cc. 5) :

— Glycémie : 1 gr. 72 ;

— Indice réfractométrique : 46,5 (53 gr. 1 d'albumine pour 1.000).

La mort survient au bout de 2 h. 15 d'injection correspondant à 425 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kg. égale à 225 cc.

Autopsie. — Non faite.

LAPIN 11. — Mâle : 2.000 gr.

— Vitesse d'injection : 105 cc. par kg. et par heure ; quantité correspondant pour le poids du lapin à 210 cc. à l'heure.

— La contraction pupillaire se manifeste à partir de la sixième minute (21 cc.). A la dix-septième minute (59 cc. 5), la pupille est punctiforme.

— Les mictions sont nombreuses. La quantité d'urines émises par le lapin est de 140 cc.

— A la soixante-deuxième minute (217 cc.), apparaissent des convulsions en même temps que l'exophtalmie. Le réflexe cornéen est aboli.

— La mort survient au bout de 1 h. 7 d'injection correspondant à 234 cc. 5 d'urines injectées et à une dose mortelle par kg. égale à 117 cc. 5.

Autopsie. — Cœur dilaté et très flasque.

Les autres appareils semblent normaux.

LAPIN 12. — Mâle : 1.780 gr.

— Vitesse d'injection 100 cc. par kg. et par heure ; quantité correspondant pour le poids du lapin à 178 cc. à l'heure.

— Les urines sont maintenues pendant toute la durée de l'injection à une température comprise entre 37° et 39°.

— Les signes toxiques sont identiques à ceux observés au cours des expériences précédentes.

— La quantité d'urines émises par le lapin n'a pas été mesurée.

— La mort survient au bout de 48' d'injection correspondant à 142 cc. d'urines injectées et à une dose mortelle par kg. égale à 80 cc.

— Les variations de la température rectale ont été les suivantes :

Avant le début de l'injection	39°6
Au bout de 30' d'injection (89 cc.)	38°
Au bout de 48' d'injection (142 cc.)	37°

Autopsie. — Cœur dilaté, un peu flasque.

Les autres appareils semblent normaux.

Les phénomènes toxiques ont été identiques quelle que soit la vitesse d'injection. Seul le moment où les signes toxiques ont fait leur apparition a été variable, se montrant d'autant plus précoce que l'injection était plus rapide.

Ces signes toxiques se sont montrés — au cours de ces injections continues — identiques à ceux qui ont

été observés par BOUCHARD au cours de ses expériences par injections massives.

Dans la majorité des cas, c'est la contraction pupillaire qui a constitué le signe le plus précoce : elle est apparue en moyenne après injection de 20 à 25 cc. au cours de nos expériences, s'accroissant progressivement jusqu'à rendre la pupille punctiforme. La durée de ce myosis est très variable et n'indique pas l'imminence de la mort (chez un seul lapin (6) il n'y a pas eu contraction pupillaire).

C'est précocement aussi que se modifient les mouvements respiratoires du lapin : le rythme respiratoire s'exagère alors que diminue l'amplitude des mouvements.

Très tôt également apparaît la première miction (après injection d'une vingtaine de centimètres cubes d'urine). Les mictions se reproduisent très fréquemment — toutes les 10 minutes environ — au cours de l'expérience. La quantité d'urine ainsi émise est très importante : elle se rapproche de la quantité d'urine injectée : 180 cc. chez le lapin 3 qui a reçu 181 cc. d'urines; 320 cc. pour 370 cc. (lapin 4); 350 cc. pour 392 cc. (lapin 8) ; 190 cc. pour 425 cc. (lapin 10) ; 140 cc. pour 234 cc. 5 (lapin 11).

Sans l'avoir recherché systématiquement chez tous nos lapins, nous avons constaté chez trois d'entre eux (3, 5, 6) l'existence d'hémoglobinurie donnant une réaction de MEYER franchement positive au cours des dernières mictions.

Des fibrillations musculaires se manifestent au cours de l'expérience. Ces fibrillations localisées à des groupes musculaires variables — surtout nettes cependant au niveau des muscles du train postérieur — apparaissent par crises irrégulières dont la fréquence et l'intensité s'accroissent au cours de l'injection.

Nous avons noté également chez tous les lapins une sialorrhée abondante apparaissant dès le début de l'expérience et persistant jusqu'à la mort.

Dans la deuxième moitié de l'expérience l'animal est affaibli, somnolent ; quelques minutes avant la mort, apparaissent parfois quelques secousses convulsives (lapins 7, 9).

On constate l'apparition d'exophtalmie en même temps que l'abolition du réflexe cornéen. Ce sont là des signes précurseurs de la mort qui survient par arrêt du cœur.

Au cours des injections, l'abaissement de la température est considérable, particulièrement pour les vitesses d'injection faibles.

Le tableau des variations thermiques au cours des injections est le suivant. (Nous avons mesuré ces températures dans chaque groupe chez un lapin injecté avec des urines tiédies entre 37° et 39°. Nous avons mesuré également l'abaissement de la température chez un lapin simplement immobilisé).

	Lapin témoin	Lapin 4 30 cc. kgr.-H.	Lapin 8 60 cc.	Lapin 12 100 cc.
Avant le début de l'expérience. . . .	38°3	39°4	39°	39°6
Au bout de 30'	37°9	38°6	38°	38°
— 48'	—	—	—	37° +
— 60'	37°4	38°2	37°4	—
— 1 h. 30	37°2	37°9	37°1	—
— 2 h. . . .	37°1	37°5	36°4	—
— 2 h. 30	37°	37°4	36°2	—
— 3 h. . . .	36°9	37°1	35°3	—
— 3 h. 30	36°8	37°	35°1+	—
— 4 h. . . .	—	37°	—	—
— 4 h. 30	—	36°9	—	—
— 4 h. 45	—	36°6+	—	—

L'abaissement de la température est donc de 2°8 en 4 h. 45 pour le lapin injecté à la vitesse de 30 cc. par kgr. et par heure; de 3°9 en 3 h. 30 pour le lapin injecté à la vitesse de 60 cc. par kgr. et par heure et de 2°6 en 48 minutes pour le lapin injecté à la vitesse de 100 cc. par kgr. et par heure, alors que l'abaissement thermique est seulement de 1°5 pour l'immobilisation simple prolongée pendant 3 h. 30.

L'autopsie que nous avons pratiquée chez la plupart des animaux nous a toujours montré du liquide à l'ouverture du péritoine. Surtout, nous avons constaté que le cœur était souvent dilaté et, de façon presque constante, flasque et gorgé de sang. Seules étaient apparentes ces lésions cardiaques. Nous n'avons noté aucune lésion macroscopiquement visible sur les autres viscères.

On voit donc que les signes toxiques sont bien identiques à ceux décrits par BOUCHARD.

Par contre, les doses mortelles sont très différentes de celles que donne cet auteur. En effet, comme il apparaît sur le tableau I, les doses mortelles moyennes se sont montrées égales à :

134 cc. pour la vitesse de 30 cc. par kgr. et par h. ;
185 cc. pour la vitesse de 60 cc. par kgr. et par h. ;
130 cc. pour la vitesse de 100 cc. par kgr. et par h.

Ces chiffres sont tous de très loin supérieurs à ceux qui ont été obtenus par les anciens auteurs utilisant des injections massives.

De plus, la méthode des injections continues montre que la quantité d'urines tolérée est en rapport inverse de la vitesse d'injection. Cependant la quantité d'urines tolérée par le lapin ne croît pas de façon indéfinie à mesure que la vitesse d'injection s'abaisse : il existe un maximum après lequel la tolérance retombe. Ce maximum de tolérance correspond d'après nos expériences à la vitesse de 60 cc. par

kgr. et par heure. La dose mortelle est alors égale à 185 cc. par kgr., c'est-à-dire à une quantité d'urines 4 fois $1/2$ supérieure à celle qui a été déterminée par BOUCHARD au moyen des injections massives et qui n'était que de 40 cc. par kgr.

TOXICITE ELOIGNEE

Nous avons également injecté à des lapins des quantités moindres d'urines par injections continues et nous avons suivi les animaux ainsi injectés pendant les jours suivants.

Nous nous sommes, dans ces cas, servi d'urines de femmes normales, bien portantes, ou de femmes enceintes non malades et nous avons examiné au bout de 48 heures les ovaires des lapines ainsi injectées. (Les résultats seront consignés dans la seconde partie de ce travail.)

Les animaux ainsi étudiés ont donc subi tous, 48 heures après l'injection toxique, une laparotomie faite dans les meilleures conditions d'asepsie, mais qui n'en a pas moins été choquante et a pu retentir en partie sur leur état ultérieur.

Il est même certaines lapines qui ont reçu à 24 ou 48 heures de distance 2 ou 3 injections continues et qui ont ainsi eu à subir plusieurs laparotomies.

LAPIN 13. — 1.770 gr. Urines de femme normale.

— Vitesse d'injection : 25 cc./kg./h.

— Quantité injectée : 66 cc. 4.

— Durée de l'injection : 1 h. 30.

Laparotomie 1 h. 30 après la fin de l'injection.

— Diarrhée.

Bon état le lendemain. Pas de séquelles.

LAPINE 14. — 2.200 gr. Urines de femme enceinte (9^e mois).

— Vitesse d'injection : 22 cc. 7/kg./h.

— Quantité injectée : 75 cc.

— Durée de l'injection : 1 h. 30.

Laparotomie 1 h. 30 après la fin de l'injection.

Bon état dès le lendemain. Pas de séquelles.

LAPINE 15. — 1.950 gr. Urines de femme normale — chauffées à 39°.

— Vitesse d'injection : 25 cc. 6/kg./h.

— Quantité injectée : 90 cc.

— Durée de l'injection : 1 h. 48.

Le troisième jour après l'injection : 1.650 gr.

Diarrhée — laparotomie.

Le septième jour après l'injection : 1.765 gr. Bon état.

Le neuvième jour après l'injection : 1.805 gr. Bon état.

LAPINE 16. — 1.750 gr. Urines de femme normale chauffées à 39°.

— Vitesse d'injection : 42 cc. 8 d'urines/kg./h.

— Quantité injectée : 100 cc.+10 cc. de solution de glucose à 10 %.

— Durée de l'injection : 1 h. 28.

Le troisième jour après l'injection : 1.620 gr. Bon état.

Laparotomie.

Le sixième jour après l'injection : 1.680 gr. Bon état.

Le huitième jour après l'injection : 1.705 gr. Bon état.

LAPINE 17. — 1.900 gr. Urines de femme enceinte (9^e mois).

— Vitesse d'injection : 22 cc./kg./h.

— Quantité injectée : 142 cc.

— Durée de l'injection : 3 h.

- Laparotomie 1 heure après la fin de l'injection.
- Diarrhée.
- Mort au cinquième jour.

LAPINE 18. — 1.950 gr. Urines de femme normale.

- Vitesse d'injection : 61 cc. 5 d'urines par kg. et par heure.
- Quantité injectée : 200 cc.+20 cc. sol. glucose à 10 %.
- Durée de l'injection : 1 h. 50.
- Diarrhée.
- Mort au bout de 20 h. — Poids : 1.745 gr.

LAPINE 19. — 1.575 gr. Urines de femme normale —
tiédies à 39°.

- Vitesse d'injection : 63 cc. 5 d'urines par kg. et par heure.
- Quantité injectée : 100 cc.+10 cc. sol. glucose à 10 %.
- Durée de l'injection : 1 heure.
- Le deuxième jour* : Bon état.
- Nouvelle injection de 100 cc. des mêmes urines en 1 heure.
- Diarrhée.
- Le troisième jour* : Nouvelle injection, mort après injection de 80 cc.

LAPINE 20. — 1.955 gr. Urines de femme normale —
tiédies à 39°.

- Vitesse d'injection : 51 cc. 2 par kg. et par heure.
- Quantité injectée : 150 cc.+15 cc. sol. glucose à 10 %.
- Durée de l'injection : 1 h. 39.
- Diarrhée.

Le troisième jour : 1.835 gr.

Laparotomie.

— Nouvelle injection de 100 cc.+10 cc. sol. glucose à la même vitesse.

— Diarrhée.

Le cinquième jour : 1.610 gr.

Laparotomie.

— *Le onzième jour* : 1.290 gr., état cachectique avancé.

Mort le treizième jour.

LAPINE 21. — 1.955 gr. Urines de femme normale — tiédies à 39°.

— Vitesse d'injection : 51 cc. 2 d'urines par kg. et par heure.

— Quantité injectée : 150 cc.+15 cc. sol. glucose à 10 %.

— Durée de l'injection : 1 h. 39.

Diarrhée. Température au début : 39°8.

Température à la fin : 38°1.

Le deuxième jour : 1.805 gr. Nouvelle injection de 150 cc. des mêmes urines, à la même vitesse.

Température au début : 39°1.

Température à la fin : 35°8.

Le troisième jour : 1.560 gr.

Laparotomie. Mort par section d'un gros vaisseau mésentérique au cours de l'intervention.

LAPINE 22. — 1.640 gr. Urines de femme normale — tiédies à 39°.

— Vitesse d'injection : 61 cc. d'urines par kg. et par heure.

— Quantité injectée : 100 cc.+10 cc. sol. glucosée à 20 p. 1.000.

— Durée de l'injection : 1 h.

Diarrhée.

Le deuxième jour : 1.570 gr. Nouvelle injection de 100 cc. à la même vitesse.

Température au début : 38°7.

Température à la fin : 37°1.

Diarrhée.

Le troisième jour : 1.560 gr. Nouvelle injection des mêmes urines à la même vitesse.

Interruption de l'expérience après injection de 60 cc. : l'intensité des signes toxiques (dyspnée, myosis), faisant craindre une mort immédiate.

— Température au début : 38°2.

— Température à la fin : 37°2.

Le quatrième jour : 1.385 gr. L'état général s'est amélioré et permet l'injection de 100 cc. d'urines à la même vitesse.

— Température au début : 38°5.

— Température à la fin : 36°3.

Mort pendant la nuit suivante (1.340 gr.).

En résumé, les 4 premiers lapins qui ont reçu respectivement 66 cc., 75 cc., 90 cc. et 100 cc., ont survécu d'une façon définitive, bien que ces doses soient voisines et même supérieures aux doses considérées comme mortelles par BOUCHARD. Les animaux ont présenté au cours de l'injection les signes toxiques habituellement observés. Ces symptômes ont rapidement rétrocedé : résolution musculaire, dyspnée, myosis ont disparu en 30 minutes. On note de façon constante de la diarrhée immédiatement à la suite de l'injection, parfois au cours même de l'injection. Cette diarrhée ne dure que 24 heures environ. Mais il existe surtout un amaigrissement important de 200 gr. à 300 gr. Le lapin n'atteint de nouveau son poids initial qu'une quinzaine de jours après l'expérience.

Une survie moins longue est observée pour les lapins ayant reçu des doses d'urine plus considérables.

Cette survie est cependant de plusieurs jours en général, donc suffisante pour qu'on puisse constater les modifications, ovariennes par exemple, que peut — dans certains cas — entraîner l'injection d'urine.

Les chiffres que nous avons obtenus dans toute cette série d'expériences doivent être un peu inférieurs aux chiffres moyens pour la double raison que nous avons opéré sur des femelles et qu'elles ont été fragilisées par des laparotomies successives.

Quoi qu'il en soit, la quantité d'urine que le lapin peut supporter impunément est nettement inférieure à la dose mortelle. Elle est cependant supérieure à la dose qui provoque la mort par injection massive.

CHAPITRE III

MESURE DE LA TOXICITE DES EXTRAITS URINAIRES

Nous avons également mesuré au moyen des injections continues la toxicité des extraits urinaires obtenus par précipitation par l'alcool et lavage du précipité à l'éther.

Il existe plusieurs procédés de détoxication des urines. Nous les résumerons rapidement.

— ZONDEK a tout d'abord filtré les urines à travers une bougie de BEKERFELD. Cette méthode lui a donné d'assez bons résultats, inférieurs toutefois à ceux qu'il a obtenus en lavant les urines à l'éther. Ce produit élimine en effet à la fois les substances toxiques et la folliculine. Le procédé employé par cet auteur est le suivant : il prend 30 à 40 cc. des urines du matin ; il les acidifie — si elles présentent une réaction alcaline — au moyen d'acide acétique à 1 %. Il filtre puis agite pendant 5 minutes avec 90 à 120 cc. d'éther. Il lui suffit ensuite de prendre la couche inférieure qui contient l'urine. Celle-ci est considérablement détoxifiée et permet d'expérimenter avec une mortalité très réduite même en opérant avec des urines très toxiques comme le sont celles qui proviennent des Basedowiens, d'acromégales ou simplement de malades fiévreux. Ces urines, sans préparation spéciale, entraîneraient au cours des différents examens biologiques une mortalité de 6 à 7 %.

— Un autre procédé (ZONDEK) consiste à ajouter aux urines 3 % de glucose chimiquement pur. Le glucose présente en effet le double avantage de diminuer la toxicité et d'accentuer en les accélérant les diverses réactions biologiques.

On peut, avec profit, associer les deux procédés, c'est-à-dire ajouter du glucose à la solution obtenue par lavage à l'éther.

Un autre procédé de préparation d'extraits urinaires, préconisé lui aussi par ZONDEK, est le suivant :

A 1 volume d'urines acides (acidifiées par l'acide acétique si elles sont alcalines), on ajoute 5 volumes d'alcool à 95°. On mélange, puis on laisse reposer pendant 24 heures. Au bout de ce temps, on centrifuge et on prend le culot qu'on lave à l'éther en agitant pendant 5 minutes. On centrifuge à nouveau. On a alors un extrait urinaire partiellement soluble dans l'eau. La solution aqueuse contient les substances gonadotropes. Le liquide ainsi obtenu devra donc être filtré.

Etant donné sa simplicité, c'est ce procédé que nous avons employé pour préparer les extraits dont nous avons voulu mesurer la toxicité.

Nos expériences ont porté sur 4 extraits différents.

Le premier extrait provenait de 12 litres d'urines recueillies en parties inégales (6 l. 300, 1 l. 100, 2 l. 750, 0 l. 500, 1 l. 350) chez 5 femmes bien portantes suivant un régime alimentaire normal. Ces 12 litres d'urines mélangés à 60 litres d'alcool ont donné un précipité pulvérulent, blanc grisâtre, pesant 61 gr. (5 gr. 08 pour 1 litre d'urine).

Nous avons fait une analyse chimique sommaire de cet extrait urinaire. En voici les résultats se rapportant à 1 gr. de substance :

— Extrait sec : 0 gr. 737.

— Après calcination : 0 gr. 618.

- Urée : 0 gr. 025 ;
- Ammoniaque : 0 gr. 021 ;
- Sulfates : 0 gr. 180 ;
- Phosphates (exprimés en P^2O^5) : 0 gr. 102 ;
- Calcium : 0 gr. 001 ;
- Acide urique : 0 gr. 111 ;
- Chlore : 0 ;
- Potassium : 0 gr. 131 ;
- Substances réductrices : 0 gr. 0005.

Le deuxième extrait provenait de 1 litre d'urine de femme normale. Le précipité obtenu pesait 3 gr. 2.

Le troisième extrait provenait de 1 litre d'urine d'une autre femme normale. Le précipité obtenu pesait 4 gr. 56.

Enfin le quatrième extrait provenait de 0 l. 100 d'urine de femme normale. Le précipité obtenu pesait 0 gr. 532 (5 gr. 32 pour 1 litre d'urine).

Avec le premier extrait, nous avons injecté 4 lapins femelles pesant de 1.450 à 1.900 gr. prolongeant l'injection jusqu'à ce que survienne la mort.

L'extrait sec était dilué à 10 %, c'est-à-dire que 1 gr. d'extrait mélangé à 10 cc. d'eau distillée (sauf dans un cas où la concentration n'était que de 8 %). Après avoir agité pendant 12 à 15 minutes, on filtrait et le liquide ainsi obtenu était injecté dans les mêmes conditions que l'urine au cours des expériences précédentes. Deux injections ont été pratiquées à la vitesse de 10 cc. à l'heure ; les deux autres l'ont été à la vitesse de 60 cc. à l'heure (ceci correspondait donc respectivement à 100 cc. et 600 cc. d'urine). Nous avons choisi ces deux vitesses car la première correspond à une injection de 60 cc. d'urine à l'heure, c'est-à-dire à la dose d'urine qui nous a semblé la mieux tolérée en injection continue et parce que la seconde représente, en chiffre absolu, la même vitesse d'in-

jection, en correspondant à une quantité d'urine dix fois plus forte.

Enfin, avec les quatre extraits, nous avons injecté des quantités variables de solution à des dilutions différentes, mais sans atteindre la dose immédiatement mortelle.

Les 4 premières expériences portant sur la dose mortelle ont donné les résultats suivants :

LAPIN 23. — Femelle : 1.680 gr. Extrait I.

- Injection continue d'une solution d'extrait à 10 %.
- Vitesse d'injection : 10 cc. à l'heure.
- Température rectale avant le début : 38°2.
- Température rectale après 1 h. d'injection : 36°3.

On ne constate pas de myosis. Il n'y a pas de sialorrhée, non plus que de miction.

Des soubresauts musculaires apparaissent quelques minutes avant la mort qui survient au bout de 1 h. 28 correspondant à une injection de 14 cc. 5 de la solution, c'est-à-dire à 1 gr. 45 d'extrait ou à 280 cc. d'urines fraîches (quantité mortelle par kg. : 166 cc.).

LAPIN 24. — Femelle : 1.910 gr. Extrait I.

- Injection continue d'une solution d'extrait à 10 %.
- Vitesse d'injection : 10 cc. à l'heure.
- Température avant le début de l'injection : 38°9.
- Température au bout de 30' d'injection : 37°8.
- Température au bout de 60' d'injection : 36°6.
- Température au bout de 1 h. 30' d'injection : 36°.
- Température au bout de 2 h. d'injection : 33°2.
- Pas de miction.
- Pas de sialorrhée.
- Pas de myosis.

Quelques secousses convulsives au bout de 1 h. 40 d'injection.

La mort survient au bout de 2 h. 5 d'injection correspondant à une injection de 21 cc. de la solution, c'est-à-dire à 2 gr. 10 d'extrait ou à 413 cc. d'urines fraîches (quantité mortelle par kg. : 216 cc.).

LAPIN 25. — Femelle : 1.450 gr. Extrait I.

- Injection continue d'une solution d'extrait à 10 %.
- Vitesse d'injection : 60 cc. à l'heure.
- Température avant le début de l'injection : 39°4.
- Température au bout de 15' d'injection : 38°3.
- Pas de myosis.
- Pas de miction.

La mort survient au bout de 21 minutes d'injection correspondant à une injection de 21 cc. de la solution, c'est-à-dire à 2 gr. 10 d'extrait ou à 413 cc. d'urines fraîches (quantité mortelle par kg. : 284 cc.).

LAPIN 26. — Femelle : 1.900 gr. Extrait I.

- Injection continue d'une solution d'extrait à 8 %.
- Vitesse d'injection : 60 cc. à l'heure.
- Température avant le début de l'injection : 38°8.
- Température au moment de la mort (22') : 38°.
- Apparition de soubresauts musculaires 4' après le début de l'injection.
- Contraction pupillaire.
- Pas de miction. Pas de sialorrhée.

La mort survient au bout de 22' d'injection correspondant à une injection de 22 cc. de la solution, c'est-à-dire à 1 gr. 83 d'extrait ou à 366 cc. d'urines fraîches.

(Quantité mortelle par kg. : 203 cc.).

En résumé :

Poids (en gr.)	vit. d'inj. (en cc/h)	Dilution	Durée de l'expérience	Quantité de solut. injectée (en cc.)	Quantité d'urines corres- pondantes	Dose mortelle par kgr. (en cc.)
1.680	10	10 %	1 h. 28'	14,5	280	166
1.910	10	10 %	2 h. 5'	21	413	216
1.450	60	10 %	21'	21	413	284
1.900	60	8 %	22'	22	366	203

Voici maintenant le compte rendu des expériences faites avec les extraits I, II, III et IV en interrompant l'injection avant la mort :

LAPIN 27. — Femelle : 2.070 gr. Extrait I.

— Injection continue de 1 gr. 50 d'extrait (correspondant à 300 cc. d'urines fraîches), dilué dans 50 cc. d'eau distillée.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Pas de contraction pupillaire.

— Pas de miction.

— Mort 1 heure environ après la fin de l'injection.

Autopsie. — Pas de lésions visibles.

LAPIN 28. — Femelle : 1.670 gr. Extrait I.

— Injection continue de 1 gr. d'extrait (correspondant à 200 cc. d'urines fraîches) dilué dans 50 cc. d'eau distillée.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Dyspnée et fibrillations musculaires au cours de l'injection, mais pas de myosis, pas de mictions, pas de sialorrhée.

48 heures après l'injection : poids, 1.360 gr.; diarrhée.

Mort le septième jour après l'injection.

Autopsie. — Pas de lésions visibles macroscopiquement.

LAPIN 29. — Femelle : 1.390 gr. Extrait II.

— Injection continue de 0 gr. 64 d'extrait (correspondant à 200 cc. d'urines fraîches), dilué dans 50 cc. d'eau distillée.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Diarrhée, dyspnée et fibrillations musculaires au cours de l'injection.

Mort 4 heures après l'injection.

Autopsie. — Pas de lésions visibles.

LAPIN 30. — Femelle : 1.810 gr. Extrait II.

— Injection continue de 0 gr. 48 d'extrait (correspondant à 150 cc. d'urines fraîches), dilué dans 50 cc. d'eau distillée.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Fibrillations musculaires et dyspnée pendant l'injection.

Au bout de 48 heures : Poids : 1.605 gr. Bon état.

Pas de troubles ultérieurs.

LAPIN 31. — Femelle : 1.585 gr. Extrait II.

— Injection continue de 0 gr. 16 d'extrait (correspondant à 50 cc. d'urines fraîches), dilué dans 50 cc. d'eau distillée.

— Durée de l'injection : 1 heure.

Pas de myosis, pas de miction, pas de sialorrhée.

Mort le lendemain de l'injection. Poids : 1.555 gr.

Autopsie. — Rien à signaler.

LAPIN 32. — Femelle : 1.610 gr. Extrait III.

— Injection continue de 0 gr. 228 d'extrait (correspondant à 50 cc. d'urines fraîches), dilué dans 50 cc. d'eau distillée.

— Durée de l'injection : 1 heure.

Pas de contraction pupillaire ; pas de miction.

— 48 heures après cette injection : poids, 1.500 gr.

Laparotomie.

— Nouvelle injection de 0 gr. 228 du même extrait (correspondant à 50 cc. d'urines fraîches), dilué dans 50 cc. d'eau.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— On constate seulement au cours de l'injection : de la dyspnée, du myosis.

Mort 10 minutes après la fin de l'injection.

Autopsie. — Rien à signaler.

LAPIN 33. — Femelle : 2.220 gr. Extrait IV.

— Injection continue de 0 gr. 532 d'extrait (correspondant à 100 cc. d'urines fraîches), dilué dans 50 cc. d'eau distillée.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Ni contraction pupillaire, ni myosis, ni sialorrhée. Pas de séquelles.

Tableau résumé de cette nouvelle série d'expériences :

N°	Poids du lapin (en gr.)	Quantité de liquide injecté (en cc.)	Durée de l'injection	Poids de l'extrait (en gr.)	Quantité correspondante d'urines fraîches	Evolution
27	2.070	50	1 h.	1,50	300	Mort au bout de 1 heure.
28	1.670	50	1 h.	1	200	Mort au bout de 7 heures.
29	1.390	50	1 h.	0,64	200	Mort au bout de 4 heures.
30	1.810	50	1 h.	0,48	150	Bon état.
31	1.585	50	1 h.	0,16	50	Mort le lendemain.
32	1.610	50	1 h.	0,228	50	Bon état.
		50	1 h.	0,228	50	Mort au bout de 10 minutes.
33	2.220	50	1 h.	0,532	100	Bon état.

De ces expériences, il ressort que le chiffre moyen de la dose mortelle d'extrait correspond à 217 cc. par

kgr. Ce chiffre est du même ordre de grandeur que celui des urines en nature — injectées à la vitesse optima de 60 cc. par kgr. et par heure — chiffre que nous avons trouvé égal à 185 cc. La toxicité immédiate et à distance des extraits est donc à peu près égale à la toxicité des urines en nature. Ceci semble indiquer que les substances toxiques des urines sont précipitées en totalité par l'alcool et qu'elles ne sont pas éliminées par l'éther dans les conditions où nous avons opéré. Aussi ne peut-on guère espérer faire tolérer à l'animal par injection de ces extraits des quantités d'urine plus élevées que celles qu'il supporte en nature.

Quant aux signes toxiques observés au cours de l'injection continue de solutions concentrées d'extraits, ils présentent de notables différences avec ceux qu'entraîne l'injection continue de l'urine elle-même.

On ne constate pas ici de polyurie, alors qu'au cours de l'injection de l'urine en nature, on est frappé par la fréquence des mictions. L'absence de polyurie est due probablement à deux causes : d'une part à la petite quantité de liquide injecté ; d'autre part au fait que l'urée — élément diurétique important — se trouve éliminée au cours de la manipulation.

Par ailleurs, chez aucun des animaux injectés, nous n'avons constaté de contraction pupillaire. Il semble donc que la substance qui agit sur le système sympathique soit également retenue en solution dans l'alcool. Nous n'avons jamais non plus noté d'exophtalmie au moment de la mort. La sialorrhée — nette au cours de l'injection de l'urine en nature — a été absente dans toutes ces expériences.

Quant aux autres signes toxiques — dyspnée, fibrillation musculaire, abaissement important de la température — ils se sont montrés identiques à ceux observés au cours de la première série d'expériences.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE IV

L'ELIMINATION URINAIRE DES HORMONES SEXUELLES HYPOPHYSAIRES

Parmi les multiples fonctions endocrines assumées par l'antéhypophyse, l'action de celle-ci sur le développement et sur le fonctionnement des glandes sexuelles mâles et femelles est tout particulièrement importante.

Une des deux premières hormones antéhypophysaires individualisées fut précisément une hormone gonadotrope, étudiée d'une part par SMITH et ENGLE, d'autre part par ZONDEK. Cette hormone excitait les glandes génitales des rongeurs impubères et exerçait une action réparatrice sur les organes génitaux atrophiés de rats hypophysectomisés.

De très nombreux travaux firent bientôt apparaître qu'il existait en réalité deux hormones hypophysaires gonadotropes : en effet, les résultats obtenus par injection d'extrait hypophysaire se montraient différents selon le mode de préparation de cet extrait : alors qu'une préparation acide entraînait une maturation folliculaire intense sans lutéinisation bien nette, une préparation basique donnait une lutéinisa-

tion très intense en n'entraînant qu'une très faible croissance folliculaire.

La première de ces deux hormones, qui provoque la maturation du follicule de DE GRAAF et entraîne la sécrétion de la folliculine au cours de la première phase du cycle menstruel est désignée sous le nom de gonado-stimuline A (c'est le follicle stimulating principle des auteurs anglais).

La seconde, qui provoque la formation du corps jaune et entraîne la sécrétion de la lutéine au cours de la seconde phase du cycle menstruel, est désignée sous le nom de gonado-stimuline B (luteinizing principle).

Certains auteurs désignent encore ces hormones sous le nom de Prolan A et de Prolan B. Il est commode de réserver le nom de Prolan aux hormones d'origine placentaire et celui de gonado-stimulines aux hormones d'origine hypophysaire. (Il faut d'ailleurs remarquer que tous les auteurs ne sont pas d'accord pour attribuer une origine différente aux gonado-stimulines et aux Prolans).

La dualité des hormones gonadotropes antéhypophysaires ne fut pas admise d'emblée par tous les chercheurs. La question n'est plus controversée depuis les travaux de HISAW et FEVOLD qui ont réussi à isoler à l'état de pureté gonado-stimuline A et gonado-stimuline B.

Chez les sujets normaux, il existe un équilibre entre les taux de gonado-stimulines A et B. Mais nombreux sont les cas où cet équilibre est troublé — soit qu'il s'agisse d'une modification hypophysaire primitive (acromégalie, syndrome de CUSHING), — soit qu'à l'opposé, il y ait retentissement secondaire sur l'hypophyse (ménopause naturelle ou artificielle, tumeurs génitales). Au cours de ces divers états, existe souvent une augmentation considérable de l'hormone

A dont le taux s'est révélé également augmenté dans la maladie de BASEDOW, dans l'hypertension intracranienne et après irradiation de l'hypophyse.

Il semble enfin qu'on doive attribuer une origine histologique différente aux gonado-stimulines A et B : l'hormone A serait sécrétée par les cellules basophiles tandis que ce seraient les cellules éosinophiles qui donneraient naissance à l'hormone B.

D'autre part, certains auteurs ont décrit une troisième hormone gonadotrope antéhypophysaire : la gonado-stimuline C ou Prolan C qui aurait sur le follicule de DE GRAAF un rôle préparant à l'action de l'hormone B.

Les hormones placentaires

Ce sont ASCHHEIM et ZONDEK qui, les premiers, en 1927, ont mis en évidence un élément gonadotrope éliminé par les urines au cours de la grossesse. C'est sur l'existence de cet élément qu'ils ont basé leur diagnostic biologique de la grossesse.

On a longuement discuté au sujet de cette hormone :

— Est-elle ou non identique à l'élément gonadotrope hypophysaire ?

— Est-elle sécrétée par le placenta ou par l'hypophyse ?

A la première question, tous les auteurs semblent actuellement d'accord pour répondre qu'il y a au moins identité physiologique absolue sinon identité chimique complète.

Il est très difficile de répondre à la seconde question tant les interrelations entre le placenta et l'hypophyse sont intriquées. Toutefois, à la suite des travaux de PHILIPP, COLLIP et ARON, la majorité des au-

teurs attribue au placenta la sécrétion des éléments physiologiquement identiques aux principes gonadotropes antéhypophysaires.

Il existe aussi deux hormones placentaires : l'une — le Prolan A — donne des réactions identiques à celles observées avec l'hormone hypophysaire A ; l'autre — le Prolan B — entraîne une lutéinisation identique à celle observée par action de l'hormone hypophysaire B.

Les différences qu'on a pu observer physiologiquement entre les gonado-stimulines et les Prolans sont dues à l'inégale proportion des éléments A et B qu'ils contiennent : les extraits hypophysaires contiennent surtout l'hormone A tandis que le placenta secrète surtout l'hormone B.

Il n'a pas été possible jusqu'à présent de séparer les Prolans A et B dont la dualité est d'ailleurs contestée par certains auteurs.

■
* *

ELIMINATION ET DOSAGE DES HORMONES GONADOTROPES

On a pu, par des méthodes physiologiques diverses, mettre en évidence la présence des hormones hypophysaires gonadotropes dans le sang et aussi dans les urines qui constituent leur voie d'élimination de très loin la plus importante. C'est sur l'existence de prolans dans les urines gravidiques — découvert par ASCHHEIM et ZONDEK en 1927 — que sont basées les principales réactions de grossesse, aussi est-ce par leur description rapide que nous commencerons. (D'une façon générale, on convient d'admettre que la maturation folliculaire correspond à une réaction du

type I ; que la formation de points hémorragiques correspond au type II, et qu'enfin la lutéinisation correspond à la réaction III).

RÉACTION D'ASCHEIM ET ZONDEK

L'animal utilisé est la souris femelle impubère.

On prend 3 souris pesant de 7 à 9 grammes, on leur injecte sous la peau du dos, pendant 3 jours consécutifs, 3 fois par jour (toutes les 8 heures), 0 cc. 30 d'urines du matin obtenues par cathétérisme. On fait une dernière injection le matin du quatrième jour. La quantité totale injectée est donc de 3 cc. par animal. On sacrifie les animaux le sixième jour et on examine les ovaires.

La présence d'ovaires augmentés de volume, congestionnés, présentant des follicules en voie de maturation (dont quelques-uns sont hémorragiques) et des corps jaunes permet de considérer la réaction comme positive et d'affirmer la grossesse. La réaction du type I ne permet pas d'affirmer la grossesse puisqu'elle n'est pas due au Prolan B dont l'hypersécrétion est spécifique de la gravidité.

RÉACTION DE BROUHA, HINGLAIS ET SIMONNET

On utilise la souris mâle impubère.

On prend 3 souriceaux mâles de 6 à 9 gr. On leur injecte sous la peau pendant 10 jours consécutifs et une fois par jour 0 cc. 30 d'urines. On sacrifie les animaux le douzième jour et on compare l'état des voies génitales à celui d'animaux témoins.

Dans le cas d'une réponse positive, on constate une augmentation considérable du volume des vésicules séminales (leur poids atteint jusqu'à 100 milligr. alors

que celui des animaux témoins ne dépasse pas 7 milligr.) en même temps qu'une hypertrophie des testicules et de la prostate.

RÉACTION DE FRIEDMANN

La lapine n'a pas d'ovulation spontanée. La ponte ovulaire ne peut être provoquée que par le coït : en dehors de lui, il n'y a ni ovulation, ni formation de corps jaune, mais on peut faire mûrir artificiellement les ovaires par injection d'hormone antéhypophysaire ou d'urine de femme enceinte.

On ne devra utiliser que des lapines isolées depuis un mois au moins.

Les urines, qu'on recueillera par cathétérisme, seront prélevées le matin (la femme aura évité de prendre la veille une quantité importante de boisson et se sera abstenue de tout médicament s'éliminant par les urines).

Ces urines pourront être conservées à la glacière pendant quinze jours sans que la réaction se trouve modifiée.

On réchauffera les urines à 37° (il ne faut jamais dépasser 45° car l'hormone est thermolabile). Puis, après filtration on les additionnera de 1 % de glucose pour en diminuer la toxicité. On injectera lentement en une fois 5 à 10 cc. des urines, dans la veine marginale de l'oreille de la lapine.

48 heures après l'injection, on fait une laparotomie et on examine les ovaires.

S'ils présentent un aspect de type II ou III, on peut affirmer la grossesse. L'aspect I, ici encore, ne permet pas de considérer la réponse comme positive.

C'est cette dernière réaction qui est la plus facile à pratiquer. Aussi est-elle couramment employée. Ses

réponses se montrent exactes dans la proportion de 98,5 %.

Il faut remarquer que ces diverses réactions, si elles se montrent positives, correspondent à l'existence, *in utero*, de villosités choriales vivantes, en contact direct avec l'organisme maternel et non pas forcément à un fœtus vivant.

DOSAGE DU PROLAN A OU DE LA GONADO-STIMULINE A

On utilise comme animaux le rat, la souris ou la lapine. ASCHHEIM et ZONDEK emploient soit des rats femelles de 4 à 5 semaines pesant 30 à 35 gr., soit des souris impubères pesant 6 à 8 grammes.

L'unité souris ou Rat de Prolan A est la plus petite quantité qui, divisée en 6 parties et injectée en 36 heures, peut entraîner la réaction vaginale de l'œstrus et la maturation folliculaire 100 heures après la première injection.

Dans une réaction de Prolan A positive, le follicule est augmenté de volume et rempli de liquide, l'utérus est hypérémié et rempli de liquide également. L'orifice vaginal existe et on constate la présence de cellules typiques de l'œstrus.

D'autres auteurs utilisent la lapine dont on mesure la maturation folliculaire après injection d'une dose donnée d'urine ou de sang.

DOSAGE DU PROLAN B OU DE LA GONADO-STIMULINE B

On peut utiliser la souris ou la lapine. ASCHHEIM et ZONDEK emploient des souris impubères de 3 ou 4 semaines pesant 6 à 8 gr.

L'unité souris de Prolan B est la plus petite quantité qui, divisée en 6 parties et injectée en 36 heures,

donne lieu à la formation de follicules dans lesquels la granuleuse est transformée en corps jaune à l'autopsie pratiquée 100 heures après la première injection.

Il faut trouver — pour que la réponse soit positive — un ovaire hyperémié avec corps jaunes saillants et rétention de l'œuf. L'utérus est mince et ne présente pas de modifications non plus que l'épithélium vaginal, le vagin contient du mucus, des leucocytes et de larges cellules épithéliales.

WEEMERSCH, BOURG et ROCMANS utilisent la méthode de FRIEDMANN et définissent ainsi l'unité : « C'est la plus petite quantité d'hormone qui, injectée dans les veines d'une lapine impubère pesant de 1.400 à 1.600 grammes, provoque au bout de 48 heures une « réaction limite ». Celle-ci est caractérisée par une tuméfaction légère de l'ovaire et une congestion minime de l'utérus. »

Cette unité laisse une trop grande part à l'interprétation des expérimentateurs. C'est pourquoi il faut lui préférer l'unité lapin de BROUHA et HINGLAIS : c'est la plus petite quantité d'hormone qui, en injection intra-veineuse, chez une lapine de 2 kgr., fait apparaître en 48 heures au moins un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires.

Expérimentalement, il a été montré par BRINDEAU et HINGLAIS que l'unité lapin est égale à 15 U. souris environ. De toute façon lorsqu'on a précisé la manifestation qui traduit la présence de l'hormone dans le liquide injecté, on peut admettre que chaque fois qu'elle se produit pour une quantité déterminée de liquide injecté, cette quantité déterminée de liquide contient une unité d'hormone.

Les dosages de Prolan qui ont été faits l'ont été pour mesurer la teneur en cette hormone du sérum sanguin ou des urines de femmes normales, de

femmes castrées, naturellement ou artificiellement ; de malades atteintes de tumeurs génitales bénignes ou malignes, de femmes gestantes enfin.

C'est dire que ces examens ont toujours porté à la fois sur le Prolan A et sur le Prolan B.

Mais — à l'exception des urines gravidiques — la quantité d'hormone contenue dans les urines est très faible. En sorte que pour déterminer une unité, on se trouve dans l'obligation d'injecter aux animaux d'expérience des quantités d'urine très importantes.

Le pouvoir toxique de ces doses élevées d'urine est assez considérable pour entraîner une mortalité élevée qui gêne les dosages. Aussi tous les chercheurs se sont-ils attachés à diminuer le pouvoir toxique des urines, soit en faisant subir des préparations spéciales aux urines elles-mêmes, soit en soumettant leurs extraits à des procédés chimiques divers (nous avons énuméré les principales méthodes de détoxication dans le chapitre consacré à la mesure de la toxicité des extraits urinaires).

Ayant réussi à faire supporter au lapin par la méthode des injections continues des quantités d'urine ou d'extraits de beaucoup supérieures à celles qui entraînent la mort en injection massive, nous avons voulu voir si nous pouvions, par ce procédé, injecter des doses d'urine de femme normale assez élevées pour obtenir au moins une unité d'hormone gonadotrope. Mais nous avons dû nous assurer d'abord que l'injection continue ne modifiait pas la sensibilité ovarienne et que la dilution n'amenait pas de modifications importantes dans ces réponses biologiques.

Nous avons également injecté des quantités importantes d'urine de femme enceinte pour voir si on pouvait, en opérant ainsi, hâter la réponse ovarienne.

Avant de rapporter nos expériences, nous ferons un court résumé des quantités d'hormones gonadotropes

habituellement rencontrées dans le sang et surtout dans les urines au cours des diverses étapes physiologiques de la vie sexuelle et au cours de divers processus pathologiques.

Variations du taux des hormones gonadotropes dans le sang et dans les urines

1° CHEZ LA FEMME NORMALE

a) Avant la puberté :

La quantité de substances gonadotropes est minime : KATZMANN et DOISY ont établi que la quantité rejetée dans les urines de 24 heures n'excède pas 3 à 4 unités-Rat.

b) Adulte, au cours du cycle menstruel :

Dans le sang, on trouve environ 25 unités-Rat de gonado-stimulines par litre au neuvième jour du cycle menstruel. Avant et après cette date, les quantités sont moindres. Pour FRANK et SALMON le taux maximum (qu'ils ne précisent pas) est atteint du neuvième au douzième jour du cycle.

Dans l'urine, le cycle du facteur gonadotrope n'a pas été complètement déterminé : KUSZROK trouve 1 unité rat pour 60 cc. (c'est-à-dire un peu plus de 16 unités-Rat par litre) du onzième au quatorzième jour après le début de la période menstruelle. Les chiffres sont moins élevés au cours des autres périodes du cycle. Pour FRANK et SALMON, le taux maximum est atteint du dixième au quatorzième jour.

c) Ménopause physiologique :

Au moment de la ménopause physiologique, la quantité de facteur gonadotrope est très augmentée:

elle atteint, dans le sang, le chiffre énorme de 500 unités-Rat par litre.

2° AU COURS DES MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES

a) *Aménorrhée, oligoménorrhée et stérilité fonctionnelle :*

Il y a diminution du taux des hormones à la fois dans le sang et dans les urines.

b) *Ménopause artificielle (chirurgicale ou radiothérapique) :*

Il y a augmentation des facteurs gonadotropes.

— On peut constater cette augmentation dès le dixième jour qui suit l'intervention. En règle, toutefois, ce n'est que plus tard — après le deuxième mois — que le taux hormonal s'élève. Il peut demeurer élevé indéfiniment (FLUHMANN).

— L'hystérectomie sans ovariectomie ne modifie pas le cycle sanguin ou urinaire des hormones gonadotropes — qui est également normal en cas de malformation génitale n'intéressant pas l'ovaire.

c) *Hyperfonctionnement ovarien :*

Il n'y a pas en général de modifications de l'élimination des facteurs gonadotropes alors que l'élimination de la folliculine est très exagérée.

d) *Au cours de l'évolution des tumeurs génitales :*

Il y a très fréquemment augmentation importante du taux des gonado-stimulines.

3° AU COURS DE LA GROSSESSE

Dès la première semaine, une augmentation considérable du facteur gonadotrope apparaît à la fois

dans le sang et dans l'urine. C'est sur ce brusque changement que sont basées les épreuves d'ASCHHEIM et ZONDEK et de FRIEDMANN.

En effet alors que, comme nous l'avons vu plus haut, chez la femme non gestante, on trouve dans le sang 25 unités-Rat par litre de facteur gonadotrope, chez la femme enceinte, les chiffres énormes de 10.000 à 20.000 unités-Rat par litre sont atteints (FRANCK).

Dans l'urine, alors que chez la femme non gestante on trouve 16 unités-Rat par litre vers le quatorzième jour du cycle; pendant la grossesse, on trouve 15.000 à 20.000 unités-Rat, chiffre qui va persister pendant toute la durée de la grossesse et même un peu au delà : de 48 à 96 heures après le travail. Ensuite, le taux hormonal retombe à la valeur qu'il avait avant la grossesse à moins que le tissu chorial ne demeure adhérent à la paroi utérine. Au cours de la grossesse même, les chiffres varient peu : ils atteignent cependant leur maximum vers le cinquième mois. L'organisme tout entier de la femme enceinte est imprégné de Prolan ; c'est ainsi qu'on peut le détecter dans le liquide céphalo-rachidien, dans la salive (où la concentration serait 10 fois supérieure à celle de l'urine), dans le colostrum et dans le lait où elle donne la réaction III pendant les deux jours qui suivent l'accouchement.

En cas de mort du fœtus, — alors que le taux de la folliculine retombe à son chiffre habituel en 24 heures — celui du facteur gonadotrope ne retombe à son chiffre normal qu'en plusieurs jours.

La rétention totale ou partielle du placenta après avortement ou accouchement prématuré entraîne la persistance de l'élévation du taux hormonal dans le sang et dans l'urine.

Dans la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome, le taux de l'hormone gonadotrope atteint des chiffres

anormalement élevés : 40.000 à 100.000 unités-Rat par litre de sang ou d'urine.

BRÜHL a trouvé du Prolan dans le sang du cordon ombilical et dans l'urine des nouveau-nés des deux sexes.

C'est à l'existence de ce facteur que serait due la poussée pubertaire éphémère qu'on observe chez le nouveau-né.

La chute rapide du Prolan après la naissance montre qu'il est dérivé directement du placenta et qu'il n'est pas fabriqué par le nouveau-né.

4° CHEZ L'HOMME

Normal :

Bien qu'en quantité moindre que chez la femme, le prolan existe également chez l'homme (entre 4 et 19 unités-Souris par jour pour KATZMAN et DOISY. Pour SAETHRE, 50 unités-Souris est un chiffre encore normal : pour cet auteur, l'élimination est à peu près d'une égale importance chez l'homme et chez la femme, en période de maturité sexuelle).

Au cours des manifestations pathologiques :

L'élimination des hormones sexuelles hypophysaires est considérablement augmentée au cours des tumeurs du testicule et spécialement des néoplasies à type embryonnaire (chorio-épithéliome). C'est ainsi qu'on a pu, dans certains cas, observer des réactions de FRIEDMANN sinon très positives, du moins de type II, et la persistance d'une élimination exagérée de facteur gonadotrope après castration pour cancer du testicule, a pu faire affirmer le diagnostic de métastase.

CHAPITRE V

QUELQUES ESSAIS SUR LA RECHERCHE DES HORMONES GONADOTROPES ELIMINEES PAR LES URINES

I. — INFLUENCE DE LA DILUTION DE L'HORMONE GONADOTROPE DES URINES DE FEMMES ENCEINTES SUR LA RÉPONSE OVARIENNE.

Pour étudier cette influence, nous avons d'abord déterminé la teneur en hormone gonadotrope d'une urine d'une femme enceinte dont la grossesse a été normale dans toute sa durée. Pour cela, nous avons injecté à 8 lapins des quantités décroissantes d'urine par voie intra-veineuse jusqu'aux doses qui ne déterminaient plus aucune réaction. Les laparotomies ont toujours été faites 48 heures après l'injection. Nous avons ainsi trouvé pour notre urine une quantité d'hormone correspondant à 100 unités par centimètre cube, c'est-à-dire qu'une unité était contenue dans 1/100 de centimètre cube de ces urines¹.

Dans une première série d'essais, 0 cc. 01 contenant 1 unité d'hormone gonadotrope a été dilué à 25 cc., à 50 cc. et à 100 cc. au moyen de sérum physiologique. Les solutions ont ensuite été injectées par

(1) Ce chiffre est beaucoup plus élevé que celui habituellement trouvé dans les urines de femme enceinte. Notre titrage a été fait très soigneusement. L'injection continue de ces urines a d'ailleurs confirmé notre chiffre à plusieurs reprises.

notre méthode en une heure dans la veine marginale de l'oreille de lapines isolées.

De la même façon, nous avons injecté 3 autres lapines avec 2 unités étendues à 100 cc., 200 cc. et 300 cc.

Enfin, 2 autres ont reçu 3 unités diluées à 100 cc. et 200 cc. Les laparotomies ont, comme toujours, été pratiquées 48 heures après l'injection.

Voici le détail de nos expériences :

LAPINE 41. — 1.570 gr.

— Injection de 1/100 de cc. d'urines de femme enceinte, dilué dans 25 cc. de sérum physiologique.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Laparotomie (poids : 1.660 gr.) :

1 follicule hémorragique sur l'ovaire droit ; quelques follicules congestionnés.

1 follicule hémorragique sur l'ovaire gauche, très nombreux follicules congestionnés.

Réaction du type II.

LAPINE 42. — 1.630 gr.

— Injection de 1/100 de cc. dilué dans 50 cc. de sérum physiologique.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Laparotomie (poids : 1.770 gr.) :

Nombreux follicules congestionnés sur les deux ovaires.

1 hémorragie folliculaire sur l'ovaire droit.

Réaction du type II.

LAPINE 43. — 1.530 gr.

— Injection de 1/100 de cc. dilué dans 100 cc. de sérum physiologique.

- Durée de l'injection : 1 heure.
- Laparotomie (poids : 1.660 gr.) :
- Aucune modification ovarienne.

LAPINE 44. — 1.760 gr.

— Injection de 2/100 de cc. dilué dans 100 cc. de sérum physiologique.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Laparotomie (poids : 1.860 gr.) :

Les deux ovaires sont très congestionnés. A gauche, 2 follicules sont particulièrement congestionnés sans qu'on puisse cependant constater l'existence d'un point hémorragique.

Réaction du type I.

LAPINE 45. — 1.630 gr.

— Injection de 2/100 de cc. dilué dans 200 cc. de sérum.

— Durée de l'injection : 1 h. 40.

— Laparotomie (poids : 1.720 gr.) :

Les deux ovaires présentent de nombreux follicules rosés sans qu'il existe d'hémorragie.

Réaction du type I.

LAPINE 46. — 1.590 gr.

— Injection de 2/100 de cc. dilué dans 300 cc. de sérum.

— Durée de l'injection : 2 h. 20.

— Laparotomie (poids : 1.730 gr.) :

Nombreux follicules turgescents sur les deux ovaires dont 2 sur l'ovaire gauche et 1 sur l'ovaire droit sont particulièrement nets, mais pas d'hémorragie folliculaire.

Réaction du type I.

LAPINE 47. — 1.810 gr.

— Injection de 3/100 de cc. dilué dans 100 cc. de sérum.

— Durée de l'injection : 1 heure.

— Laparotomie (poids : 1.830 gr.) :

Très nombreux follicules turgescents.

2 hémorragies folliculaires sur l'ovaire gauche.

1 hémorragie folliculaire sur l'ovaire droit.

Réaction du type II.

LAPINE 48. — 1.700 gr.

— Injection de 3/100 de cc. dilué dans 200 cc. de sérum.

— Durée de l'injection : 1 h. 40.

— Laparotomie (poids : 1.940 gr.) :

Nombreux follicules congestionnés sur les 2 ovaires ; 2 follicules (1 sur l'ovaire droit, 1 sur l'ovaire gauche) paraissent prêts à se rompre.

Réaction du type I.

Ces résultats peuvent se résumer dans le tableau suivant :

Lapin	Quantité injectée	Dilution	Réponse (au bout de 48 h.)
41	0 cc. 01	25 cc.	II
42	0 cc. 01	50 cc.	II
43	0 cc. 01	100 cc.	0
44	0 cc. 02	100 cc.	I
45	0 cc. 02	200 cc.	I
46	0 cc. 02	300 cc.	I
47	0 cc. 03	100 cc.	II
48	0 cc. 03	200 cc.	I

Ce tableau montre que la dilution semble n'avoir qu'une faible action sur la réponse ovarienne : 1 unité

d'hormone est facilement décelable dans 50 cc. de liquide. De même, dans 100 ou 200 cc., 2 unités peuvent être mises en évidence.

Nous croyons cependant que ces expériences auraient besoin d'être reprises pour vérification.

II. — INJECTIONS CONTINUES D'URINE DE FEMMES NORMALES

Le point étudié dans le précédent chapitre étant acquis, nous avons pensé pouvoir procéder à quelques essais de recherche des hormones gonadotropes dans les urines de femmes normales. Nous avons ainsi injecté des doses importantes d'urines recueillies à des dates variables du cycle menstruel. Après 48 heures, les ovaires des lapines ont été examinées, sauf chez 2 animaux morts rapidement l'un immédiatement¹, l'autre au bout de 20 heures. Les autres lapines ont survécu, la plupart d'entre elles a reçu de nouveau — après une première laparotomie qui ne nous avait pas montré de modification ovarienne concluante — une quantité égale ou supérieure à l'injection initiale des mêmes urines.

Celles-ci avaient été conservées à la glacière en présence de quelques cristaux de thymol.

Ces urines provenaient de femmes saines, ne présentant aucun trouble de la menstruation et ne prenant aucun médicament (à l'exclusion d'une seule). L'échantillon d'urine injecté était prélevé sur les urines de 24 heures.

Voici le détail de nos expériences :

(1) L'urine qui a été injectée à ce lapin provenait d'une personne qui, la veille, avait absorbé, à notre insu, du gardénal et du sirop de chloral.

LAPINE 49. — 1.710 gr.

— Urines du vingt-quatrième jour du cycle menstruel.

— On injecte, à la vitesse de 100 cc. à l'heure, les urines auxquelles a été ajouté 10 % d'une solution de glucose à 1 p. 10.

— La mort survient après injection de 90 cc. de liquide. L'autopsie ne montre aucune modification des ovaires.

— On apprend ultérieurement que la femme qui avait fourni ces urines avait absorbé la veille du sirop de chloral et des comprimés de gardénal.

LAPINE 50. — 1.950 gr.

— Urines du vingt-deuxième jour du cycle menstruel tiédies à 39°.

— Quantité injectée : 90 cc. au rythme de 50 cc. à l'heure.

— Au bout de 48 h. : laparotomie.

— Les annexes sont congestionnées.

— Il existe 2 follicules roses sur l'ovaire gauche, l'ovaire droit, qui est congestionné, montre 3 follicules turgescents, translucides.

LAPINE 51. — 1.950 gr.

— Urines du dix-huitième jour du cycle menstruel.

— Quantité injectée : 200 cc.+20 cc. de solution de glucose à 10 % à la vitesse de 120 cc. à l'heure.

Mort au bout de 20 h.

Autopsie. — Trompes congestionnées.

Rien à signaler au niveau des ovaires.

LAPINE 52. — 1.955 gr.

— Urines du vingt-deuxième jour du cycle menstruel, tiédies à 39°.

— Quantité injectée: 150 cc.+15 cc. de solution de glucose à 10 % à la vitesse de 100 cc. à l'heure.

— Au bout de 48 h. : laparotomie.

— Les ovaires sont très congestionnés, il existe des follicules gonflés de liquide, mais il n'y a pas d'hémorragie folliculaire.

— Nouvelle injection à ce moment des mêmes urines tiédies.

— Quantité injectée : 100 cc.+10 cc. de solution de glucose à 10 % à la vitesse de 100 cc. à l'heure.

— 48 h. après cette nouvelle injection : nouvelle laparotomie. Les ovaires sont congestionnés ; il existe peut-être une hémorragie folliculaire sur l'un des ovaires.

LAPINE 53. — 1.955 gr.

— Urines du dix-neuvième jour du cycle menstruel tiédies à 39°.

— Quantité injectée : 150 cc.+15 cc. de solution de glucose à 10 % à la vitesse de 100 cc. à l'heure.

— 18 heures après cette injection, nouvelle injection des mêmes urines.

— Quantité injectée : 150 cc.+15 cc. de solution de glucose à 10 % tiédies à la vitesse de 100 cc. à l'heure.

— 48 h. après la première injection : laparotomie, follicules gonflés, roses, mais pas d'hémorragie.

LAPINE 54. — 1.575 gr.

— Urines du huitième jour du cycle menstruel tiédies.

— Quantité injectée : 100 cc.+10 cc. de solution de glucose à 2 % à la vitesse de 100 cc. à l'heure.

— 24 h. plus tard : nouvelle injection identique à la première.

— 48 h. après la première injection : nouvelle injection des mêmes urines (non tiédies).

La mort survient après injection de 80 cc. d'urines.

On ne peut donc considérer comme ayant agi que les deux premières doses injectées, c'est-à-dire au total 200 cc. d'urine.

Autopsie. — Follicules roses sur les ovaires, mais pas d'hémorragie folliculaire.

LAPINE 55. — 1.640 gr.

— Urines du quatorzième jour du cycle menstruel, tiédies.

— Quantité injectée : 100 cc.+10 cc. de solution de glucose à 2 % à la vitesse de 100 cc. à l'heure.

— 24 h. plus tard : nouvelle injection identique à la première.

— 48 h. après la première injection : nouvelle injection interrompue au bout de 60 cc. : l'intensité des signes toxiques faisant craindre une mort immédiate.

— 72 heures après la première injection : nouvelle injection de 100 cc.+10 cc. de solution de glucose à 2 %), tiédies.

La mort survient au cours de la nuit suivante ; là encore, on ne peut considérer comme ayant agi que les 3 premières doses injectées, c'est-à-dire au total 260 cc. d'urine.

Autopsie. — Les annexes sont congestionnées.

Les ovaires présentent l'aspect constaté chez les animaux précédents ; il n'y a pas d'hémorragie folliculaire.

Ces expériences n'ont donc pas permis de mettre en évidence la présence de 1 unité de substance gonadotrope dans les quantités d'urine que nous avons injectées et qui variaient de 90 cc. à 300 cc. Il est donc probable que la quantité d'hormone injectée ainsi était encore inférieure à 1 unité-Lapin. Toutefois, il est possible que la dilution très importante d'une quantité faible (quoique supérieure à l'unité) d'hormone ait joué un rôle empêchant sur l'apparition de la réponse ovarienne.

III. — INJECTIONS CONTINUES DE QUANTITÉS IMPORTANTES D'URINE DE FEMMES ENCEINTES

Un autre point que nous avons voulu étudier était de savoir si l'injection de très grandes quantités d'urine de femmes enceintes contenant des quantités considérables d'hormone gonadotrope pouvait accélérer l'apparition des follicules hémorragiques et pouvait ainsi fournir une réponse ovarienne très rapide.

3 lapines ont été utilisées dans ce but.

LAPINE 56. — 1.770 gr.

— Quantité d'urine injectée : 66 cc. à la vitesse de 44 cc. à l'heure (25 cc. par H. et par kg.).

— Durée de l'injection : 1 h. 30.

— 1 h. 30 après la fin de l'injection : laparotomie. Les annexes sont congestionnées. Les ovaires ne présentent pas de modification nette.

LAPINE 57. — 2.200 gr.

— Quantité d'urine injectée : 75 cc. à la vitesse de 50 cc. à l'heure (22 cc. 7 par H. et par kg.).

— Durée de l'injection : 1 h. 30.

— 1 h. 30 après la fin de l'injection : laparotomie. Les annexes et les trompes sont congestionnées. Pas de modification des ovaires.

LAPINE 58. — 1.900 gr.

— Quantité d'urine injectée : 142 cc. 5 à la vitesse de 47 cc. 5 à l'heure (25 cc. par H. et par kg.).

— Durée de l'injection : 3 heures.

— 1 heure après la fin de l'injection : laparotomie.

— Les annexes sont congestionnées. Il existe sur les ovaires des follicules gonflés, remplis de liquide mais il n'y a pas d'hémorragie folliculaire.

On voit donc que, malgré les quantités très importantes d'urine injectées (66 cc., 75 cc., 142 cc.), nous n'avons pu obtenir une réponse ovarienne 1 heure ou 1 h. 30 après la fin de l'injection.

Nous croyons que cette étude mérite d'être continuée.

CONCLUSIONS

PREMIERE PARTIE

L'étude expérimentale de la toxicité urinaire effectuée au moyen de la méthode des injections continues chez le lapin, nous a donné les résultats suivants :

I. — TOXICITE DES URINES EN NATURE

A. — TOXICITÉ IMMÉDIATE ; DOSE MORTELLE.

1° Les signes de toxicité qui accompagnent les injections intra-veineuses continues d'urine sont les mêmes que ceux décrits par BOUCHARD au cours des injections massives : myosis, dyspnée, polyurie et hémoglobinurie, fibrillations musculaires, sialorrhée, exophtalmie et hypothermie.

2° La quantité d'urine qu'on peut faire tolérer par le procédé des injections continues dépend de la vitesse à laquelle l'urine est introduite dans l'organisme. Elle augmente quand la vitesse d'injection diminue, mais ceci seulement jusqu'à un certain maximum, pour redescendre ensuite quand la vitesse d'injection devient trop faible.

3° La vitesse la mieux tolérée semble être celle d'environ 60 cc. par kgr. et par heure.

4° La dose mortelle correspondant à cette vitesse

est de 185 cc. par kgr. (chiffre 4 fois 1/2 supérieur à celui déterminé par BOUCHARD au moyen d'injections massives).

B. — TOXICITÉ ÉLOIGNÉE.

La quantité d'urine qu'on peut injecter au lapin par notre méthode, sans entraîner la mort de l'animal, est de beaucoup inférieure à la dose mortelle mentionnée plus haut. — Elle est cependant supérieure aux doses considérées comme mortelles par injections massives.

Les troubles qu'on observe après injection des doses n'entraînant pas la mort disparaissent rapidement (une demi-heure environ). Seuls persistent une diarrhée qui dure 24 heures et un certain amaigrissement.

II. — TOXICITE DES EXTRAITS URINAIRES

L'injection continue de solution concentrée d'extraits urinaires obtenus après précipitation par l'alcool et lavage à l'éther fait apparaître des signes toxiques moins nombreux que ceux observés par injection d'urine en nature. On ne constate en effet ni miction, ni myosis, ni sialorrhée.

Quant aux doses mortelles — rapportées à la quantité correspondante d'urine fraîche — elles se sont montrées à peu près égales à celles que nous avons trouvées pour l'urine en nature. La substance toxique se trouve donc probablement précipitée en totalité dans l'extrait d'urine étudié.

DEUXIEME PARTIE

L'application des injections continues d'urine à la recherche des substances gonadotropes éliminées par les urines nous a montré que :

1° a) Une unité de prolan injectée de façon continue et lente provoque l'apparition de follicules hémorragiques sur l'ovaire de lapines non pubères comme le fait l'injection massive.

b) La même réponse s'observe quand l'unité de prolan injectée est diluée dans une quantité de sérum physiologique ne dépassant pas 50 cc.

Pour des dilutions plus grandes, la sensibilité de la réaction semble un peu diminuée. (Ce dernier point demanderait à être vérifié par une nouvelle série d'expériences.)

2° Les quantités d'hormones gonadotropes contenues dans des doses d'urine de femmes normales variant entre 90 et 300 cc. et introduites par injection continue sont insuffisantes pour amener la réaction ovarienne III ou même la réaction II.

3° Enfin des quantités considérables d'hormones gonadotropes contenues dans des doses importantes d'urine de femmes enceintes (66 cc., 75 cc. et 142 cc. 5) n'entraînent pas une réaction ovarienne immédiate (1 h. à 1 h. 30 après l'injection).

LE DOYEN,
ROUSSY.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN. — Sex and internal secretions. Baltimore, 1934.
- ENGLE (ch. XVI). — Effects of extracts of the anterior pituitary and similar active principles of blood and urine.
- SEVERINGHAUS, ENGLE AND SMITH (ch. XVII). — Gonadal relations to anterior pituitary.
- SMITH (ch. XV). — The effect on the reproductive system of ablation and implantation of the anterior hypophysis.
- ASCHHEIM. — Pregnancy Tests. *J. Am. Med. Ass.*, 1935.
- ASCHHEIM et ZONDEK. — Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. *Klin. Wchnschr.*, 1928.
- AZERAD. — Physiopathologie du lobe antérieur de l'hypophyse. *La Médecine*, juin 1932.
- BAUDOUIN, H. BÉNARD, LEWIN et SALLET. — Injections intra-veineuses lentes et continues d'adrénaline. Action sur la glycémie selon les doses injectées. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII.
- Injections intra-veineuses et intra-artérielles lentes et continues d'adrénaline. Action sur la pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. XCIX.
- Injections intra-veineuses continues d'adrénaline après un choc peptonique chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX.
- Injections continues d'adrénaline. Influence sur le taux de l'urée, du cholestérol et du calcium sanguins. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXX.
- Action sur la teneur en corps cétoniques de l'urine des injections continues d'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXX.

- BAUDOUIN, H. BÉNARD, HERVY, LEWIN et SALLET. — Injections intra-veineuses lentes et continues d'adrénaline chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX.
- BAUDOUIN, LEWIN et AZERAD. — Injections continues d'insuline chez le chien. Dose limite par voie intra-artérielle et intra-veineuse mésentérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXX.
- Injections continues d'insuline chez le chien. Dose limite par voie intra-veineuse périphérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXX.
- BAUDOUIN, LEWIN et BACHELLIER. — Injections continues d'urine au lapin. Toxicité de l'urine normale en fonction de la vitesse d'injection. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXI.
- BOCCI. — Giftigkeit des Menschlichen. *Harns Centralblatt für die Med. Wiss.*, 1882.
- BOUCHARD. — Leçons sur les auto-intoxications. Paris, 1887.
- BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones pré-hypophysaires chez la lapine adulte. Application au titrage biologique de l'hormone gonadotrope. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXI.
- Action de doses connues d'hormone pré-hypophysaire chez la lapine jeune. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXI.
- Contribution à l'étude quantitative de l'hormone pré-hypophysaire dans les humeurs de la femme enceinte (grossesse normale et grossesse pathologique). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXI.
- BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — L'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital de la souris et en particulier de la souris mâle. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1930.
- BRUHL. — Das Workommen von weiblichen sexualhormon und hypophysenvordelappenhormon im blute und urin von neugeborenen. *Klin. Wchnschr.*, 1929.

- CHARRIN et ROGER. — Toxicité des urines normales du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1886.
- Toxicité urinaire chez divers animaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1887.
- FELTZ et RITTER. — L'urémie expérimentale. Paris, 1881.
- FLUHMANN. — Anterior pituitary hormone in the blood of women with ovarian deficiency. *J. Am. Med. Ass.*, 1929.
- Anterior pituitary hormone in the blood of women. *Endocrinology*, 1931.
- FRANK, GOLDBERGER et SPIELMAN. — A method for demonstrating prepituitary maturity hormone in the blood of nonpregnant women. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1931.
- FRANK et SALMON. — Variations of the rate of the gonadotropic principle in the woman. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1935.
- FRIEDMANN. — Mechanisme of ovulation in the rabbit (ovulation produced by injection of urine from pregnant women). *Am. J. Physiol.*, 1929.
- GUINARD. — Toxicité des urines normales de l'homme et des mammifères domestiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1893.
- KATZMAN et DOISY. — The quantitative determination of small amounts of gonadotropic material. *J. Biol. Chem.*, 1934.
- LÉONARD. — A study of the pituitary factor increasing the ovarian weights of immature rats when injected in combination with pregnancy urine. *Am. J. Physiol.*, 1934.
- LÉONARD et SMITH. — The hypophyseal-like qualities of the gonadotropic principle found in the urine of certain individuals. *Am. J. Physiol.*, 1934.
- RIVOIRE. — Les nouvelles acquisitions de l'Endocrinologie. Paris, 1935.
- ROGER. — Application de la dialyse à l'étude de la toxicité urinaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1893.
- Article sur la toxicité des urines, in *Traité de Pathologie générale* de Bouchard. Paris, 1895.

SAETHRE. — Détermination quantitative de l'excrétion de Prolan chez les hommes sexuellement adultes et chez les vieillards. *Klin. Wochft.*, 1935.

SMITH et ENGLE. — Gonad stimulating hormones from the pituitary and from human urine. *J. Pediat.*, 1934.

ZONDEK. — Beschleunigte hormonale schwangerschaftsreaktion. *Klin. Wchnschr.*, 1931.

— Die hormone des ovarium und des Hypophysenvorderlappens. Berlin, 1935.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
------------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre I. — Historique	13
Chapitre II. — Mesure de la toxicité urinaire immédiate et éloignée par injections continues	23
Toxicité immédiate	25
Toxicité éloignée	37
Chapitre III. — Mesure de la toxicité des extraits urinaires	43

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre IV. — L'élimination urinaire des hormones sexuelles hypophysaires	53
Chapitre V. — Quelques essais sur la recherche des hormones gonadotropes éliminées par les urines :	
1) Influence de la dilution de l'hormone gonadotrope des urines de femmes enceintes sur la réponse ovarienne	67
2) Injections continues d'urine de femmes normales	71
3) Injections continues de quantités importantes d'urine de femmes enceintes	75
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	80

